Lane Medical Library

Aus der II. Universitätsklinik für Frauenkrankheiten
und Geburtshilfe zu München.
Direktor: Universitätsprofessor Dr. Franz Weber.

Karzinom und Endometriose.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helmut Bräuner

aus München.

München 1933.

Druckerei Studentenhaus München - Universität.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.
Referent: Herr Professor Dr. Weber.

Tag der mündlichen Prüfung
16. November 1931.
Dekan: Geh. Prof. Dr. Lexer.

Schon seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts wurde von namhaften Autoren der Streit um die genetische Ableitung, Begriffsbestimmung und Namensgebung jener hier unter dem Sammelnamen Endometriose zusammengefaßten, gutartigen, heterotopen Epithelwucherungen geführt, ohne bisher ein allgemein anerkanntes Ergebnis geerntet zu haben. In vorliegender Arbeit soll an Hand von drei Fällen, die an der II. Universitätsklinik für Frauenkrankheiten und Geburtshilfe in München beobachtet wurden, über ihr gleichzeitiges Auftreten mit Karzinom berichtet und die Frage eines Kausalzusammenhanges erörtert werden. Es ist jedoch notwendig, dem Hauptthema einen Ueberblick über alle die Endometriose betreffenden Streitfragen und den jetzigen Stand der Forschungsergebnisse vorauszuschicken.

Unter Endometriose verstehen wir heute, — wie oben angedeutet, — heterotope (= an einem ungewöhnlichen Ort entstandene) Epithelwucherungen, die nach Art der Uterusschleimhaut zusammengesetzt sind, also im weitesten Sinne jedes Vorkommen von uterusschleimhautähnlichen Bildungen außerhalb der gewöhnlichen Grenzen des Endometriums, d. s. einmal Grenzüberschreitungen innerhalb des Uterus, andererseits Befunde von endometrioidem Gewebe irgendwo anders im Körper. Das endometrioide Gewebe baut sich aus cylinderepithelbekleideten Drüsen, die in ein zellreiches Stroma vom Bau des Stromas der Uterusschleimhaut eingelagert sind, auf. Es bietet überall typische Bilder. Schwieriger wird die Entscheidung nur, wenn secundäre Veränderungen eintreten, wie dies bei längerem Bestehen, vor allem aber in der Menopause, der Fall zu sein pflegt. Dann kann durch cystische Erweiterung der Drüsen das Stroma bis auf geringe Reste, aber auch völlig verdrängt werden.

Infolge des Epithelwachstums entsteht nun aus dem ortsanwesenden Bindegewebe das sogenannte cyotogene Stroma, ein Gewebe, das sich aus kleinen, protoplasmaarmen Bindegewebszellen zusammensetzt. Unter dem Einfluß der Ovarialhormone können diese Zellen dann ihre Form noch ändern und sich zu größeren, protoplasmareichen Zellen umwandeln, die schließlich das Aussehen der sogenannten Deziduazellen annehmen. In der Pathologie wird die Endometriose heute als besondere Form der Epithelheterotopie mit endophytischer Wachstumstendenz bezeichnet, — die zwischen entzündlicher bzw. regenerativer Hyperplasie und blastomatösem Wachstum steht. Entsprechend der verschiedenen Lokalisation der endometrioiden heterotopen

Epithelwucherung, der schwankenden genetischen Ableitung, der Auffassung dieser Bildungen, teils als Tumoren, teils als hyperplastische Prozesse, finden sich in der Literatur sehr viele Bezeichnungen für diese histologisch gleichen Gebilde: Adenomyom, Adenomyometritis, Adenomyositis, Adenomyosis, Adenomyohyperplasie, Fibroadenomatose, sero-epitheliale Adenome als Sammelbegriff bzw. hauptsächlich für den Uterus geltend; ferner Salpingitis isthmica nodosa, Fibroadenoma fornicale für das rectocervicale Gewebe, Serositis fibro-adenomatosa, Tubenwinkeladenom für die Tube, Parametritis posterior und paravaginitis nodosa, Peritonitis adenoides für die Wucherung auf der Darmserosa; schließlich Choristoblastoma serosaepitheliale für Nabel- und Leistenwucherungen. Die Abgrenzung der nach Art der Kugelmyome von der Umgebung scharf abgesetzten Adenomyome von der Gruppe der diffus in die Umgebung eindringenden Wucherung der Adenomyosis ist erst in den letzten Jahren durch Rob. Meyer und Frankl durchgeführt worden. Vorher war die Bezeichnung Adenomyom vielfach auch für die endometrioiden Bildungen im Gebrauch. Wir verstehen heute mit Albrecht unter dem Adenomyom des Uterus „eine aus Adenom und Myom zusammengesetzte, scharf begrenzte Neubildung, die aus einer gleichzeitigen gemeinsamen Wucherung von Drüsen und Muskelelementen entsteht. Das Adenomyom stellt also eine echte Doppel- oder Mischgeschwulst dar". Auch fehlt in den Adenomyomen das Charakteristische der endometrioiden Wucherungen, das cytogene Gewebe. Echte Adenomyome sind außerordentlich selten. Was die verwirrende Fülle der Namen im allgemeinen betrifft, so dürfte in Anbetracht dessen, daß das Wesen der heteropen endometr. Wucherungen in- und außerhalb des Uterus nicht restlos geklärt ist, die Forderung Lahms zu Recht bestehen, daß nichts bezüglich der formalen oder kausalen Genese vorgezogen werden soll, was die allgemeine Verwendung einer Bezeichnung einschränken könnte. Somit ist es vorläufig nur möglich, für diese Bildungen eine indifferente allgemeine Bezeichnung zu wählen, wie: Adenomyosis, endometrioide Heterotopien, Adenosis oder Endometriose.

Aus der obigen Aufzählung der Namen geht schon einigermaßen hervor, an welchen Stellen Endometriose gefunden wurde: einmal innerhalb von Uterus und Tube, in direktem Zusammenhang mit der Schleimhaut dieser Organe, zum anderen in den äußeren Wandschichten dieser Organe, im Ovarium, an verschiedenen Stellen des parietalen und visceralen Peritoneums der Unterbauchgegend, z. B. an der Serosa des kleinen Beckens, besonders retrocervical mit Ausdehnung der Wucherung ins retrovaginale Zwischengewebe, selten präcervical, — an der Darmwand von Rectum, Flexur, Ileum und Appendix, — in Laparatomienarben. Extraperitoneal: am Nabel, in der Leisten-

gegend, in der Vagina und neuerdings auch an der Portio. Zweckmäßig ergibt sich daher die von Lauche vorgeschlagene Einteilung in:

a) Wucherungen in direktem Zusammenhang mit der Schleimhaut von Uterus und Tuben: Adenomyosis interna uteri et tubarum.

b) Wucherungen ohne direkten Zusammenhang mit der Uterus- und Tubenschleimhaut: Adenomyosis externa Diese wiederum teilt Lauche in intraperitoneale und extraperitoneale.

Unter allen Fragen, die sich mit der Endometriose überhaupt befassen, ist wohl die nach der Aetiologie dieser eigentümlichen Wucherung die am meisten umstrittene. Nachdem sowohl von Recklinghausens Urnierentheorie als auch die Versuche, diese Bildungen von Resten des Wolffschen Körpers, der Müllerschen und Gartnerschen Gänge herzuleiten, von den meisten Autoren verlassen worden waren, tauchte die Lehre von der metaplastisch seroepithelialen Herkunft der heterotopen endometrioiden Wucherung auf, die von Opitz, R. Meyer, v. Franque, Albrecht u. a. vertreten wurde und heute noch die meiste Anerkennung genießt. Sampson, unterstützt von Lauche, erklärte dann 1922 die Ansiedlung und Verbreitung der Wucherungen im Bereich des unteren Bauchfellraumes durch eine retrograde Verschleppung menstruellen Blutes durch die Tuben und brachte damit sogar den gewichtigsten Autor der seroepithel. Genese, R. Meyer, dazu, seine anfangs ablehnende Haltung gegen ihn aufzugeben. Für seltene Fälle wurde schließlich auch das Endothel der Lymphgefäße als Ausgangsmaterial herangezogen. Neu belebt wurde der Streit durch Halbans Theorie von der lymphogenen Genese der „Hysteroadenosis metastatica", die sich aber ebenfalls nicht allgemeine Anerkennung verschaffen konnte. Man kam zu der Erkenntnis, daß eine einheitliche Lösung wahrscheinlich gar nicht erreichbar sein werde. —

Der erste, der die Frage nach der Entstehung der „Adenomyomdrüsen" akut werden ließ, war Chiari, der im Jahre 1887 einige geschwulstartige Knoten, die er im isthmischen Teil der Tube fand, histogenetisch als Produkte proliferativer Entzündung deutete und dafür den Namen „Salpingitis isthmica nodosa" prägte. Er betonte, daß es sich um Ausstülpungen der entzündeten Tubenschleimhaut und gleichzeitig Hyperplasie der Muskulatur, — also um keine eigentlichen Neubildungen dabei handle. Er beschrieb damit dieselben Bildungen, die wir heute Tubenwikeladenomyon nennen. Chiaris Meinung fand sofort Anhänger, darunter Schauta und Orth.

1896 trat ihr von Recklinghausen entgegen, indem er die Drüseneinschlüsse der meisten Uterusadenomyome, sowie aller

Tubenwinkeladenomyome als Abkömmlinge der Urniere bezeichnete.

Für seine Anschauung führte er an, daß die Drüsenschläuche der Adenomyome in Anordnung und Struktur weitgehende Uebereinstimmung mit den Bauverhältnissen der drüs. Gestalten des Wolffschen Körpers (Sammel- und Sekretionsröhren mit Endkolben, „Pseudoglomeruli", die den Involutionsformen der Urniere entsprechen sollen, etc.) zeigten. Außerdem aber die Lokalisation der Adenomyome, die am Corpus uteri regelmäßig in der dorsalen Wand und mehr in den äußeren Wandschichten bis hinauf zum Scheitel des Fundus sitzen, was sich aus dem Lageverhältnis zwischen Urniere, Müller- und Wolffschen Gängen im Fetalleben erklärt.

Seine Hypothese fand begeisterte Aufnahme. Pick, Aschoff, Pfannenstiel schlossen sich ihr an. Landau und Pick erklärten: „nunmehr können wir behaupten, daß, soweit überhaupt die Urniere im Verlauf ihres embryonalen Werdens und Vergehens gegen den Sinus urogenitalis hinabreicht, in dem ganzen Gebiet der ehemaligen Urnierenfalte, — sei es an der hinteren Bauchwand oder im Lig. latum, in der Substanz des Müllerschen Ganges oder in der Nähe der Keimdrüsen, oder in diesen selbst, — die mesonephrischen Adenomyome als wohlcharakterisierte Geschwülste von konstanten Eigenschaften vorkommen". Dann aber wurden von Koßmann, Lubarsch und Cohn Vorstöße gegen die Urnierenhypothese unternommen. Das Hauptargument von Recklinghausens, die charakteristische Struktur, erwies sich als nicht stichhaltig. Man fand den an die Urniere erinnernden Bau auch bei den mit der Uterusschleimhaut zusammenhängenden Adenomyomen. Rob. Meyer erklärte auf Grund umfassender histol. Arbeiten, daß die morphol. Merkmale der Drüsenbilder unter keinen Umständen als Beweis für die Abstammung von Urnierenresten herangezogen werden dürften. Aehnlich verhielt es sich mit der Lokalisation der Tumoren an Dorsum und Fundus uteri, wie Rob. Meyer und Frankl feststellten. Sie bewiesen, daß der Wolffsche Körper in keiner Phase seiner Entwicklung irgendwelche näheren topographische Beziehungen zu dieser Gegend des Uterus hat. Für die Tubenwinkeladenomyome zeigten die zahlreichen Untersuchungen, v. Franque's, R. Meyer's, Kehrers' u.a. den direkten Zusammenhang der heterotypen Drüsenschläuche und Cysten mit der Tubenschleimhaut und stellten somit auch für sie die Urnierengenese in Frage. Alle weiteren Erörterungen über die Urnierengenese d. Adenosis konnten schließlich nur zu dem heute vertretenen Standpunkte führen, daß für die Wucherungen an Uterus und Tuben eine Entstehung aus fetalen Urnierresten so gut wie überhaupt nicht in Betracht kommt.

Dagegen wurde weiterhin die mesonephrische Herkunft bei den Adenomyomen des Lig. ovarii propagiert, da sie entwicklungstopographisch möglich war. Rob. Meyer und Sitzenfrey beschrieben derartige Fälle. Nach dem jetzigen Stand der Forschung ist jedoch auch für sie die Urnierengenese sehr fraglich geworden. —

Weiterhin wurden Adenomyome des Lig. rotundum als mesonephrisch erklärt. Pfannenstiel, Aschoff, Pick, Frankl, Artusi nahmen diesen Standpunkt ein. R. Meyer wies dann darauf hin, daß die eigentliche Urniere des Menschen stets nur bis in die Nähe des Leistenbandes der Urnierenfalte hinabreicht, und zwar dorsal von ihm. Caudal von der Uriniere kommt nur das Nierenblastem (Nachniere) und zwischen ihm und dem Urnierenblastem das „Zwischenblastem" in Betracht, wovon das letztere auch Nachnierenkanälchen produzieren könne. Ueberbleibsel des Nachnierenblastem oder des Zwischenblastem aus der Zeit der normalen embrynalen Nachbarschaft könnten in der Leistengegend wohl möglich sein, dagegen werden Beziehungen der Urniere zur Leistengegend von Rob. Meyer völlig abgelehnt. — Er unterscheidet am Lig. rotundum streng zwischen dem extra- und intrapelvinen Teil und gelangt zu der Auffassung, daß am extra-pelvinen Teil für die Entstehung der Adenomyome der Urnierengang und das Nachnierenblastem als fetale Organreste verantwortlich gemacht werden könnten. Außerdem aber zieht er noch postfetale Serosa-Epithelwucherung des Proz. vaginalis in Betracht. Für den intrapelvinen Abschnitt kommt nach R. Meyer die mesonephrische Herkunft unter keinen Umständen in Betracht, sondern nur Nach-Nieren- und Zwischenblastem, für die meisten Fälle außerdem postfetale Serosaepithelwucherung. —

Für die zweite Möglichkeit einer Herleitung der „Adenomyome" von fetalen Organresten, für die von Resten des Urnierenganges, kommt nach den Darstellungen R. Meyer's nur eine Lagerung des Tumors im Ligamentum latum oder den seitlichen Abschnitten von Cervix und Vagina in Frage. Im histlog. Befund solcher außerordentlich selten beschriebenen Tumoren ergibt das Strukturbild aber keinen Anhaltspunkt für eine Abstammung vom Gartnerschen Gang. Lediglich entwicklungstopographisch kann auf eine wahrscheinliche Herkunft vom Wolffschen Gang geschlossen werden.

Auch die dritte fetale Entstehungsmöglichkeit, ausgehend von ausgeschalteten Zellen des Müllerschen Ganges, wurde erörtert. Babes, Hauser, Koßmann und Lockstaedt vertraten sie. R. Meyer hatte bewiesen, daß solche fetalen Keimversprengungen des Müllerschen Ganges im Uterus vorkommen, und zwar hinten und oben in der Medianlinie von Uterus und Vagina. Der Beweis aber, daß nun die Adenomyomdrüsen auch wirk-

lich von solchen fetalen Absprengungen des Müllerschen Ganges stammen, ist außerordentlich schwer zu erbringen, denn die Struktur ist dieselbe wie bei der Entstehung aus postfetalen Schleimhautheterotopien. Man müßte sich auch hier mit einer Vermutung begnügen, die auf der Lokalisation dieser Wucherung in der Medianlinie fußt.

Es sei noch erwähnt, daß Neumann im Jahre 1899 an Hand eines durch Operation gewonnenen Präparates (Uterus und beide Tuben) die Existenz adenomyomatöser Mischgeschwülste, die sich zum Teil aus Urnierenkeimen, zum Teil aus Resten des Müllerschen Ganges zusammensetzten, zu beweisen versucht. Es handelte sich um Adenocystomyome des Gebärmutterkörpers und der Tubenwinkel, die in der Peripherie ein Gewebe erkennen ließen, das Neumann von Resten des Wolffschen Körpers herleitet; im Zentrum hingegen ließ die Struktur eine Entstehung aus solchen der Müllerschen Gänge vermuten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Herleitung endometroider Wucherungen in und außerhalb des Uterus und der Tuben von fetalen Organresten nur in Ausnahmefällen in Betracht kommt. Neigt man in einem Falle einmal zur Annahme der Herkunft aus angeborenen epithelialen Aberrationen, so müssen in erster Linie entwicklungstopographische Gründe maßgebend sein und erst in zweiter Linie das Strukturbild. —

Nach R. Meyers Untersuchungen war für die Adenomyosis interna uteri die Abkunft von postfetaler Schleimhaut bald unbestrittene Tatsache. Schröder vertrat bereits 1892 als erster diese Meinung. Für die Adenomyosis interna der Tube hatte Chiari schon deren Abstammung von der Tubenschleimhaut festgestellt. v. Franqué hat dann, nachdem die gegen die Urnierenhypothese erhobenen Einwände allgemein anerkannt waren, erneut die Befunde Chiaris bestätigt. In der Folge taten es Koßmann, R. Meyer, Kehrer, Maresch. — Robert Meyer konnte an graviden uteri den Zusammenhang der heterotop wuchernden Drüsen mit der Uterusschleimhaut, — das Einwachsen der Schleimhautepithelien entlang den Muskelinterstitien, den Blut- und Lymphgefäßverzweigungen demonstrieren. Die Möglichkeit dieses Einwucherns sah er in einer entzündlichen Auflockerung des Stromas. Nachdem aber Frankl und andere Autoren darauf hinwiesen, daß sie bei der Ad. int. entzündliche Erscheinungen durchaus vermißten, ließ er seine Auffassung von der entzündlichen Natur der Adenomyome gleichfalls fallen. Er fand nun, daß die physiologischen Regenerationsvorgänge des mensuellen Cyclus fließende Uebergänge zu den heterotopen Epithelwucherungen zeigen, daß die Hypergeneration der Uterusschleimhaut in vorgeschrittener Zeit der Geschlechtsreife zu einer wechselnd starken „basalen glandul. Hyperplasie“ führt,

die sich von der pathologischen Hypertrophie der Schleimhaut dadurch unterscheidet, daß sie sich auf die basale Regenerationsschicht beschränkt. Es kommt zu einem lebhaften Längenwachstum der basalen Drüsenenden, die teilweise horizontal umbiegen, an den Stellen der Muskelinterstitien aber in diese hineinwuchern. Damit ist der Anfang der heterotopen Wucherung gegeben. Zwischen der basalen Hypertrophie und der beginnenden heterotopen Schleimhautwucherung ist kein Unterschied. — Er und Kitai entdeckten weiterhin, daß das Stroma der heterotopen Schleimhautwucherung die Muskulatur des Mutterbodens zu zerstören vermag, also histolytische Fähigkeit besitzt. Er vertrat nunmehr die Ansicht, daß dieses heterotope Wuchern der Drüsen durch eine krankhafte Hyperregeneration des Epithels und des Stromas infolge der pathologisch häufigen Beanspruchung des Endometriums durch die Menstruation verursacht sei. Andere Autoren wollen eine primäre Organschwäche der davon befallenen Frauen dafür anschuldigen. Frankl spricht von einer sekundär, gewöhnlich im klimatr. Alter, erworbenen Myometriumsschwäche gegenüber der Proliferation des Endometriums. —

Wie verschieden auch die Meinungen darüber sein mögen — über die Herkunft der Adenosis int. des Uterus und der Tuben von der postfetalen Schleimhaut, sind sich heute alle Autoren einig. —

Weit schwieriger noch als bei der Adenosis interna gestaltet sich bei den mannigfachen Bildungen der Adenosis ext. das Streben nach einer einheitlichen Genese. Es war schon ein großes Verdienst R. Meyers und Cullens, die Zusammengehörigkeit der Wucherungen an der Außenwand des Uterus, an der Oberfläche von Myomen, an den verschiedensten Stellen des Peritoneums: an der Serosa des kleinen Beckens, an der Darmwand, in Laparatomienarben und schließlich der extraperitonal gelegenen am Nabel, in der Leistengegend, der Vagina und an der Portio zu erkennen. Und den Beweis dafür, daß die extragenitalen Heterotopien in enger morphologischer und funktioneller Beziehung zu den genitalen Bildungen dieser Art stehen, erbrachte Lauche.

Er wies darauf hin, daß ihr histologischer Aufbau eine mehr oder weniger ausgeprägte Uebereinstimmung mit der Uterusschleimhaut zeigt, ja daß sie typischere Formationen darstellen als die sonst bekannten heteropen Epithelwucherungen, indem überall immer wieder die gleichen Bilder: Cystenbildung durch Stauung des Sekrets, Bildung von Hohlräumen mit nur einseitig ausgebildetem Stromapolster, Pseudoglomeruli — zu sehen sind. Der erste, der ihre drüsigen Bestandteile auf Serosaabschnürungen bezog, war Iwanoff, der 1898 die Ent-

stehung der sog. retrocervicalen Knoten, die bisher immer als Parametritis und Paravaginitis posterior, Fibroadenoma fornicale, Adenoma retrocervicale etc. bezeichnet wurden, in diesem Sinne deutete. Opitz, Heim, Schottländer, R. Meyer, v. Franqué, Stübler, Häuber, Albrecht u. a. schlossen sich ihm an und Rob. Meyer zusammen mit Sitzenfrey konnte an Serienschnitten deutlich den Uebergang des Serosaepithels in die Schlauchbildung nachweisen.

Die Lehre von der metaplastischen serosaepithelialen Herkunft der heteropen Wucherungen gewann damit ein festes Gefüge. — Für die Darmwandwucherungen an Flexura sigmoidea, Ileum und Appendix haben vor allen de Josselin de Jong, Lauche und R. Meyer einwandfreie Beweise für die neue Lehre erbracht, für die Wucherungen in Laparatomienarben R. Meyer, entgegen der Meinung v. Franqué's, Tobler's, Dietrich's, die eine Implantation von Schleimhautpartikeln des Uterus als Ausgangspunkt annahmen. —

Für die Nabeladenome war es wieder R. Meyer, der zuerst auf die Ableitung von der Serosa hinwies. Zwar versuchten andere Autoren für diese Art der heterotopen Wucherungen einen Zusammenhang mit dem Ductus omphalo-entericus, — andere wieder mit dem Müllerschen Gang und Wägele sogar mit der Urniere nachzuweisen, doch konnte Tobler bald darauf den direkten Uebergang des Serosaepithels in die Drüsenwucherung an Serienschnitten beobachten. — Unter den Anhängern der seroepithelialen Theorie entstanden nun wiederum Meinungsverschiedenheiten darüber, ob das ausdifferenzierte Serosaepithel zur endometroiden Wucherung fähig sei, oder ob man undifferenziert gebliebene Zellen der Serosa (Coelomepithel) dafür verantwortlich zu machen habe. Lauche wies z. B. darauf hin, daß es auch Nabelwucherungen gäbe, die in keinem Zusammenhang mit dem Peritoneum stehen, bei denen auch keine Stielbildung vorhanden ist, die vielmehr scharf abgegrenzt im subcutanen Gewebe liegen und nicht einmal die oberflächliche Fascie erreichen. Für diese nimmt er an, daß bei der Reposition des im zweiten Embryonalmonat physiologischen Nabelbruchs Reste dieses gelegentlich innerhalb der Bauchwand in der Bauchnarbe persistieren und zum Ausgangspunkt von Wucherungen werden können, die mit jenen an anderen Stellen des Peritoneums völlig identisch sind. Er hält somit für die Nabeladenome eine dysontogenetische Entstehung aus embryonalem undifferenziertem Coelomepithel für wahrscheinlich. Auch für die Wucherungen der Leistengegend nimmt er eine dysontogenetische Entstehung an. Josselin de Jong, de Snoo, Terasaki u. a. vertreten die Meinung, daß „die Endometriome des Peritoneums aus Resten des Coelamepithels entstehen, das die Fähigkeit, Müllersche Gänge zu bilden, beibehalten hat". —

W. Schiller meint, man müsse nicht nur bis auf das Coelom, sondern bis auf das Mesoderm dabei zurückgreifen. Er schreibt in seiner 1925 erschienenen Arbeit, „zur Frage des ektopischen Endometriums": „der Forderung nach einheitlicher Erklärung aller ektopisches Endometrium aufweisenden Bildungen durch Ableitung vom Coelomgewebe, soweit es die Fähigkeit behalten hat, Gewebe des Typus der Müllerschen Gänge zu liefern, ist voll beizustimmen, mit der Erweiterung, daß man nicht nur auf das Coelom, sondern noch weiter auf das Mesoderm, soweit es Endothel bildet, zurückgreifen muß, um auch das Lymphendothel einzuschließen. Voraussetzung und Bedingung bleibt in allen Fällen, daß sich mit dem das ektopische Endometrium bildenden Gewebe ein funktionierendes Ovar in derselben Abdominalhöhle befindet". —

Ob einzelne Formen, wie die Endometriosen des Nabels und der Leistengegend vom definitiven, voll ausdifferenzierten Peritoneum stammen, oder ob die genannten dysontogenetischen Faktoren dabei eine Rolle spielen, bleibt für die Lehre von der gemeinsamen Herkunft der extragenitalen Endometriosen vom Serosaepithel jedenfalls bedeutungslos.

Lauche und Tobler machten nun noch die wichtige Feststellung, daß alle diese Wucherungen ausschließlich bei Frauen im geschlechtsreifen Alter entstehen und daß sie dadurch besonders gekennzeichnet sind, daß sie am Menstruationscyclus teilnehmen. Die menstruellen Veränderungen treten klinisch als stärkere Schwellung und Schmerzhaftigkeit an den Narbenadenomen auch durch dunklere Färbung, oder auch durch Blutaustritte, in Erscheinung. Histologisch ist in allen Tumoren Blutpigment, blut- und teerartiger Inhalt, nachweisbar. Es ist damit außer der weitgehenden morphologischen auch eine funktionelle Uebereinstimmung der extragenitalen heteropen Epithelwucherungen mit der Uterusschleimhaut erwiesen. Neben der von Sampson begründeten Implantationstheorie ist die Lehre von der gemeinsamen Abstammung der mit dem Serosaepithel im Zusammenhang stehenden Endometriosen vom Peritonealepithel bis heute noch die am meisten anerkannte genetische Theorie. —

Sampsons Implantationstheorie nun, die mit der serosaepithelialen am meisten konkurrierende, ging von Beobachtungen aus, die beim Studium der sogen. Ovarialhämatome gemacht wurden. Russel befaßte sich 1899 als erster mit endometrioiden Wucherungen im Ovar, die menstruelle Reaktion zeigten und häufig mit Bildung von Blutcysten einhergingen. Er bezeichnete sie damals als „Absprengsel des Müllerschen Ganges" und zeigte den direkten Zusammenhang dieser Blutcysten mit uterindrüsenähnlichen Formationen. Auch de Josselin und andere Autoren erhoben in den folgenden Jahren ähnliche Befunde.

Die erste umfassende Arbeit über diese Wucherungen schrieb Pick. Er beschrieb damals schon die meisten der nach ihm als neu erhobenen Befunde und führte die Bildungen auf das Coelomepithel zurück. Pfannenstiel, Sitzenfrey, Koch, die sich in den folgenden Jahren damit befaßten, leiteten sie teils vom Keimepithel, teils vom Urnierenepithel ab. Rob. Meyer vertrat den Standpunkt, daß diese Wucherungen vom Oberflächenepithel des Ovars ausgehen. 1922 erschien Sampsons Arbeit: „The life history of ovarian haematomas" und erregte dadurch großes Aufsehen, daß der Verfasser die ätiologische Frage der Teercysten des Ovariums und darüber hinaus der heterotopen endometr. Wucherungen überhaupt, — von völlig neuen Gesichtspunkten aus betrachtet. Bei der histogenetischen Deutung seiner an Hand eines eigenen großen Materials gewonnenen Befunde stellte er sich — entgegen sämtlichen bisher vertretenen Anschauungen — auf einen rein mechanistischen Standpunkt und erklärte die endometr. Bildungen des Ovars durch Inplantation von Schleimhautbröckeln des Uterus, seltener der Tuben, die durch retrograde Menstruation zur Aussat gelangen, entstanden.

Für die außerhalb des Ovariums vorkommenden endometr. Heterotopien nimmt er gleichfalls eine Inplantation von Endometriumbröckeln an, die wiederum aus rupturierten endometr. Ovarialhämatomen stammen, oder, — was seltener zutrifft, — durch retrograde Menstruation direkt an die betreffenden Stellen der Serosa gelangt sind. Ermöglicht wird nach Sampsons Ansicht diese „retrograde Menstruation", die ja die Voraussetzung für das Zustandekommen der Aussaat bildet, vermittels einer durch irgendwelche Stenosen (Retroflexionen, Polypen, Myome etc.) begünstigte oder verursachte Menstruationsblutstauung. — Als Stützen seiner Theorie führt er folgende Beweise an: Die Häufigkeit seiner Befunde, — die Entstehung der Wucherungen in der menstruationsfähigen Zeit, — ihre morphol. Uebereinstimmung mit der Uterus- und Tubenschleimhaut, — der Befund offenstehender Tubenampullen (ein vorhandener Verschluß ist als sekundär aufzufassen, — die häufige Combination mit Veränderungen des Uterus, die den Abfluß des Menstrualblutes hemmen, — abnorme Weite des interst. Tubenabschnittes, die ebenfalls eine retrograde Menstruation begünstigt, — schließlich die Lokalisation der endometr. Bildungen an denjenigen Stellen, die am innigsten mit der Tubenöffnung in Kontakt kommen (lat. und hintere Fläche des Ovars, Beckenserosa, Lig. sacrouterina, Hinterfl. des Lig. latum). Daß die retrograde Menstruation möglich ist, bewiesen ihm zahlreiche Sektionsbefunde. So beobachtete er Blutaustritt aus den Tuben und Blut im Douglas bei Patienten, die während der Menstruation oder nach vorhergegangener Abrasio, Dilatation

oder bimanueller Palpation operiert wurden. Die mikroskopische Untersuchung ergab im Tubenlumen und im ausgetretenen Blute epitheliale Beimengungen, die er als endometrane Epithel- und Stromabröckel erkannte. Sampson verweist schließlich auf die Untersuchungen Jocobsens, die experimentell die Transplantationsmöglichkeit von Endometriumbrei ergeben haben. Die Implantationen am Ovar können nach Sampsons Lehre entweder an der Oberfläche haften bleiben, oder zu endometrioider Tiefenwucherung führen; ihre Beteiligung an der Menstruation führt zur Bildung von kleinen oder größeren Teercysten. Die Hämatome rupturieren leicht, meist während einer Menstruation, und das Blut mitsamt den ausgeschwemmten Endometriumspartikeln entleert sich in die Umgebung, wobei es dann zur Aussaat kommt. Sampson fand unter 40 Ovarialhämatomen 39mal Douglasimplantate. Er ist der Meinung, daß die Implantation durch das gleichzeitig ergossene Menstrualblut begünstigt wird, daß sie im kleinen Becken aber auch direkt durch die bei der retrograden Menstruation in den Douglas gelangten Schleimhautpartikel entstehen kann, ohne daß sich im Ovar Teercyten mit Endometrium finden.

Kurz nach Sampsons ersten Publikationen erschienen interessante Arbeiten in englischen und amerikanischen Zeitschriften, die sich mit den sogenannten Teer- und Schokoladecysten befassen. Die Autoren erklärten sie aus Endometriuminseln infolge menstruationsartiger Blutung in diese hinein entstanden. Blair Bell bestätigt ebenfalls die von Sampson aufgestellte Behauptung, daß der Inhalt dieser Cysten lediglich altes, eingedicktes Blut sei. Derartige Cysten fänden sich niemals vor der Menarche, hie und da in der Menopause, im wesentlichen aber im menstruationsfähigen Alter. Donald, Shaw, Addis beschrieben Fälle von Adenomyosis des Douglas mit gleichzeitiger Anwesenheit von Schokoladecysten. Frankl warf die Frage auf, ob vielleicht diese Wucherung auf eine Implantation nach Ruptur von Schokoladecysten zurückzuführen seien, und Sampson glaubte beweisen zu können, daß sie tatsächlich durch sekundäre Implantation entstanden sind.

Die von so vielen Seiten bestätigte Tatsache, daß Teer- bzw. Schokoladencysten aus Endometriuminseln, die sich an der Menstruation beteiligen, entstehen können, verleitete natürlich dazu, alle Schokoladencysten auf diesen Entstehungsmodus zurückzuführen. Das ist unberechtigt. Kj. von Oettingen weist darauf hin, daß für eine gewisse Anzahl solcher Cysten zweifellos auch Corpus-luteum und Follikelhämatome in Betracht kommen.

Cordua erinnert an die Rungeschen Untersuchungen, die ergaben, daß in 70% post menstruationem eine Blutung in das Corpus luteum hinein stattfindet und daß dann ein Einwuchern

von Oberflächen-Epithel in solche Bluträume stattfinden kann. Er nimmt als dritte Entstehungsmöglichkeit noch die aus interstitiellen Blutungsherden hinzu. Anderseits machten Stübler und Häuber im Jahre 1924 die Entdeckung, daß es pathologische Erscheinungen am Ovar gibt, die bisher fälschlicherweise als Erkrankungen des Corpus-luteum gedeutet wurden, in Wirklichkeit aber Bildungen darstellen, die auf dem Boden heteroper Epithelwucherungen entstanden sind. Sie meinen damit den sogenannten Corpus-luteum Prolaps und den Corpus-luteum Abszeß. Nach ihren histologischen Untersuchungen handelt es sich in beiden Fällen um nichts anderes als um luteinzellenartige Gewebsmassen, die aus dem Stroma einer uterusmucosaähnlichen Bildung hervorgegangen sind. Luteinartige Zellen kommen nicht nur infolge Aufnahme von Lipoiden in Leukozyten von Ovarialabszessen vor, sondern es können sich auch ähnliche Zellen aus Bindegewebezellen bilden, die dem Stroma einer uterusmucosaähnlichen Bildung entstammen.

Verschleppter, aus Pseudoluteinzellen bestehender Ovarialhämatominhalt kann zur Verwechslung mit Corpus-luteum Prolapsen Anlaß geben.

Die von so verschiedenen Seiten angegangene Frage der Genese der Ovarialhämatome führte schließlich zu der Feststellung, daß die meisten, wenn nicht alle größeren verwachsenen, und insbesondere die doppelseitigen Ovarialhämatome, nicht auf das Corpus-luteum, sondern auf Endometriuminseln im Ovar zurückgeführt werden müssen.

So begeisterte Aufnahme Sampsons Implantationstheorie auf der einen Seite fand, so gewichtige Stimmen erhoben sich andererseits gegen ihn. Pick, Aschheim, Menge, Opitz, Albrecht standen seiner Lehre skeptisch gegenüber; Rob. Meyer verhielt sich schroff ablehnend. Menge und Albrecht hoben als wichtigstes Gegenargument hervor, daß die endometrioiden Bildungen mit Beteiligung an der Menstruation außerhalb der Bauchhöhle an Narbe und Leiste mit Sampsons Theorie nicht erklärbar sind. Rob. Meyer hielt es für ausgeschlossen, daß das bei der Menstruation abgestoßene nekrobiotische Schleimhautepithel transplantationsfähig ist. Und das ist in der Tat eine schwache Stelle in der Sampsonschen Theorie.

Die Möglichkeit einer retrograden Menstruation hatte er ja selbst an autoptischen Befunden erhärtet. Lahm hatte in einer durch Laparatomie gewonnenen Tube schleimig gallert. Sekret mit Fetzen von Uetrusschleimhaut, die typisch uterine Drüsen mit Kernteilungsfiguren etwa vom 10. bis 12. Tage post. menstr. enthielt, gefunden.

Vogt bewies die Möglichkeit einer tubaren Verschleppung durch drei Beobachtungen, wobei es sich um teils freiliegende, teils implantierte Krebszellen in der Tube bei Corpus-Ca han-

delte. Heim fand mehrere lebensfrische Stückchen von Corpus-Schleimhaut im mittleren Teil der Tube, die wahrscheinlich durch Druck der Uterusfaßzange abgequetscht und in den Eileiter hineingedrückt wurden. Hätte man den Eileiter unter natürlichen Verhältnissen in der Bauchhöhle zurückgelassen, so wären die Gewebsbröckel wahrscheinlich durch rücklaufende peristalt. Wellen zum Tubentrichter hinausbefördert worden.

Das alles schien einleuchtend. Den Beweis dafür aber, daß die bei der Menstruation abgestoßenen uterinen Schleimhautbröckel, nachdem sie die Tube durchwandert haben, auf dem Peritoneum nun auch wirklich zu neuem Leben und expansivem Wachstum erwachen, mußte Sampson schuldig bleiben.

In seiner Beweisführung wies er wohl auf die Explantationsversuche Jacobsens und Szene's hin, die die Transplantationsmöglichkeit von Endometrium einwandfrei bewiesen. Er berücksichtigte bei der Bewertung dieser Ergebnisse jedoch nicht, daß es sich dabei um gesundes Endometrium handelte und daß die Verhältnisse bei den durch die Menstruation abgestoßenen mehr oder weniger nekrot. Sequestern möglicherweise wesentlich anders liegen könnten. So fielen die Ergebnisse der Explantationsversuche Heims im Dezember 1927 und Caffier's im Januar 1928 wenig zu seinen Gunsten aus. Heim zieht aus seinen 24 Kulturversuchen den Schluß, daß die bei der Menstruation abgestoßenen Sequester auf dem Peritoneum ebenso wenig zum Wiedererwachen und excessiven Wachstum gebracht werden können, wie im Explantationsversuch.

Caffier stellte 20 Versuchsreihen an. Er schreibt: Bisher konnte nur ein typischer Wachstumseffekt der menschlichen Uterumsschleimhaut in vitro in Gestalt der Bildung schleierartiger Zellmembranen um das ausgepflanzte Mutterstück herum beobachtet werden. Die Zurückführung der neugebildeten Zellschleier auf die Stroma- oder Epithelzellen des Ausgangsmaterials gelingt vorläufig nicht einwandfrei. Spontan abgestoßene menstruelle Desquamate konnten bisher zu keinem Kulturwachstum gebracht werden. Die Auswertung durch Züchtungsergebnisse im Hinblick auf die Sampson'sche Theorie ist auszusetzen, bis die Epithelzellen als Ursprung des Wachstums sichergestellt sind.

Unter der Voraussetzung, daß es Sampson gelingt, den Beweis für die Lebensfähigkeit der menstr. abgestoßenen Uterusschleimhaut zu erbringen, ist Rob. Meyer auf Grund neuerer Mitteilung Sampson's geneigt, seinen anfangs ablehnenden Standpunkt aufzugeben.

Die Frage, ob die Sampson'sche Theorie nötig ist, um die Befunde ektop. intraperitonealer endometr. Heterotopien einheitlich zu erklären, muß verneint werden. Das könnte ebenso die Lehre von der seroepithelialen Genese dieser Wucherungen.

Welche Bedeutung ihr aber zugemessen werden muß, zeigt die Stellungnahme Rob. Meyers.

Daß nach Sampsons Lehre wieder neue Theorien auftauchten, die eine Lösung des Problems auf einem anderen, wieder neuen Wege versuchten, erklärt sich daraus, daß die meisten Autoren noch fest von dem Glauben an die einheitliche Ursache der zwar so verschieden lokalisierten, aber histologisch und physiologisch doch so absolut gleichen Bildungen der Endometriose beseelt waren und nun auch Sampson nicht restlos befriedigen konnte. So glaubte Halban durch seine „lymphogene Genese der Adenofibromatosis heterotopica", die endgültige Lösung gefunden zu haben. Er stellte sich eine lymphogene Metastasierung der Uterusschleimhaut vor und nannte dieses Bild „Hysteroadenosis metastica". Dabei ging er von der Annahme aus, daß die Uterusschleimhaut bei der Adenomyosis interna zwischen die Muskellamellen in die Lymphräume eindringt und in diesen durch die Uteruswand bis unter die Serosa wuchern kann. Diese sogenannten uterinen Wanderdrüsen verlassen nun auf dem Wege der Lymphbahn ihre physiologische Heimat und schwärmen aus dem Uterus in alle Richtungen hinaus. Der Beweis für die Richtigkeit seiner Auffassung liegt, wie er meint, in den Befunden an den Lymphdrüsen, an denen merkwürdigerweise alle Autoren bei dem Studium der Genese dieser Erscheinungen vorübergegangen seien. Er schreibt: „Wir finden in den regionären Lympdrüsen des Uterus, und zwar in den Lymphdrüsen der Inguinal- und der Lateralgegend des Parametriums und der Iliakalgegend Einschlüsse, die genau dem Bau und Aussehen der an den übrigen Körperstellen gefundenen Uterusdrüsenschläuche entsprechen. Außerdem spricht die morphologische Identität dieser Gebilde mit den Uterusdrüsen, — der Umstand, daß sie nur beim Weibe gefunden werden und bei diesem nur im regionären Bezirk des Uterus, — für die Richtigkeit meiner Annahme. Wenn wir uns auf den Standpunkt stellen, — und für mich besteht darin kein Zweifel, — daß wir es dabei mit genau denselben Gebilden zu tun haben, die wir bei allen Fällen von Adenosis finden, so ist damit der Beweis erbracht, daß die von mir oben supponierte Wanderung in den Lymphgefäßen stattfindet, daß die in die Lymphräume des Uterus eindringenden Schläuche auf dem Wege der Lymphbahn den Uterus verlassen und deportiert werden können. Ob dabei kleinere Schläuche im ganzen verschleppt werden, oder ob sich bei den hyperplastischen Vorgängen in diesen einzelne Teile derselben, oder Zellverbände abschnüren, ob sie dabei aktiv vordringen oder vom Lymphstrom aspiriert werden, oder ob beide Mechanismen vorliegen, oder ob vielleicht bei den Regenerationsvorgängen in der Uterusschleimhaut Zellen oder Zellverbände resorbiert werden, alle diese Fragen muß ich unbeantwortet lassen."

Halbans Lymphogene Theorie würde noch eine einfachere Erklärung für die Entstehung der Endometriose geben als die Implantationstheorie Sampsons. Sie hat aber auch umso mehr Bedenken gegen sich. Adler und Mandl wiesen darauf hin, daß in den Fällen, in denen ein ausgedehnter und tiefgreifender Einbruch der Uterindrüsen in die Muskelinterstitien und Lymphbahnen stattgefunden hat, eine entsprechend ausgedehnte lymphogene Metastasierung in die Lymphdrüsen und die Umgebung des Uterus vorhanden sein müßte, — ferner müßte bei der Ad. externa der Ursprung der Metastasen in intrauterinen Heterotopiern nachweisbar sein als Analogon zu karzinomatösen Metastasen. Es ergibt sich aber in Wirklichkeit das Gegenteil: Gerade ausgedehnte Adenomyosis interna ist so gut wie nie von gleichzeitiger und ausgebreiteter Adenomyosis externa begleitet; und bei Adenomyosis externa ist nur selten eine gleichzeitige Adenomyosis interna uteri vorhanden.

Meyer und Kitai bewiesen durch Untersuchungen, daß zwar ein polypöses Vordringen des Stromas in die Lympgefäße stattfindet, daß aber das Endothel derselben ein vollständiges Eindringen in das Lumen verhindert. Halban ist hingegen überzeugt, daß die dünne Epithelschicht für die Dauer der hystolyt. Kraft des Stromas keinen wirksamen Widerstand entgegensetzt. Die von Halban beobachteten epithelialen Einschlüsse in Lymphdrüsen beschrieb bereits Ries 1897. Wertheim fand sie in 13% aller bei Exstirpation des carcinomatösen Uterus mit entfernten regionären Lymphdrüsen. Gleiche Befunde stammen von Kermauer, Kröner, Borst, Spindler, Sitzenfrey.

Mandl ist der Ansicht, daß man den Befund von Drüseneinschlüssen in den Lymphknoten bei Krebs als Beweis für die Metastasierung endometraner Zellelemente nicht heranziehen könnte, sondern daß dazu Lymphdrüsenbefunde bei bestehender Adenomyosis interna uteri nötig wären.

Zu erwähnen ist noch, daß Heim 1925 fünf Fälle von Adenofibrosis beschrieb, die er sich auf dem Halbanschen Wege entstanden denkt. Heim stellt sich das Vordringen nicht als Einbruch von Uterusschleimhaut in die Lymphgefäße selbst vor, sondern daß das Stroma dank seiner histolityschen Kraft seinen Weg entlang den Muskelspalten findet.

Halbans Theorie von der lymphogenen Genese der „Hyteroadenosis metastica" hat zu gewichtige Bedenken gegen sich, um mit der Lehre von der seroepithelialen Herkunft der Endometriose und Sampsons Implantationstheorie in ernstliche Konkurrenz treten zu können.

Daß, für seltene Fälle geltend, auch das Gefäßendothel als Ausgangspunkt endometrioider Heterotopien in einer besonderen Theorie propagiert wurde, soll nur kurz erwähnt werden. Der Nachweis R. Meyers, daß Gefäßendothel sich in kubisches

Cylinderepithel umwandeln kann, verleitete zu dieser Anschauung, und Sitzenfrey, Opitz, Schottländer und R. Meyer griffen sie als neue ätiologische Möglichkeit auf.

Die bisherige Schilderung über den Gang der Forschung um die Frage der Aetiologie der Endometriosen hatte histologisch gesprochen in der Hauptsache das Epithel der gen. Wucherungen zum Gegenstand. Dem Zwecke dieser Arbeit entsprechend, ihre Kombination mit Carcinom zu behandeln, erscheint es mir wesentlich, getrennt im kurzen Ueberblick über die Entstehungsweise des Stromas und der Muskulatur zu sprechen.

Für das Stroma gibt es zwei Hauptmöglichkeiten:

e n t w e d e r : es entstammt dem Mutterboden der Epithelheterotopie, also entweder dem Schleimhautstroma oder dem subserösen Bindegewebe,

o d e r : es entsteht autochthon in dem von der Epithelwucherung befallenen Gewebe, in dem seine Ausbildung entweder der Epithelwucherung vorausgeht, — verursacht durch denselben Reiz, der die Epithelwucherung entstehen läßt, — oder als Folge eines formativen Einflusses des Epithels auf das vorhandene Bindegewebe.

Nach dem heutigen Stand der Forschung entstammt das Stroma der Adenomyosis interna dem Schleimhautstroma.

Eine besondere Eigenschaft des Stromas der heterotopen Schleimhautherde, nämlich ihre histolytische Wirkung auf Bindegewebe, elastisches Gewebe und Muskulatur, wiesen an zahlreichen Präparaten R. Meyer und Kitai nach. Sie zeigten, wie die Stromazellen in die Muskelbündel der umgebenden Muskulatur erst einzeln eindringen und sich dann massenhaft auf Kosten der Muskulatur vermehren. Als Ergebnis dieses destruierenden Vorgehens sieht man außer größeren Fibrillen der Muskelinterstitien Reste der Muskelfasern selbst von der Peripherie her in die Schleimhautherde einstrahlen, weiter zentralwärts immer mehr abnehmend, und schließlich bis auf Spuren verschwindend, wobei die Muskelkerne und das Cytoplasma zuerst aufgelöst werden und die Myofibrillen bald folgen. Den gleichen Prozeß der Zerstörung und Besitzergreifung erkennt man an der basalen Schleimhautmuskelgrenze wie in den tieferen heterotopen Herden und auch an größeren Gefäßen, in deren Wandung die Wucherung ebenfalls rücksichtslos vordringt. Ferner konnte Kitai an neun Fällen ein intralymphangitisches Vordringen des heteropen Schleimhautstromas in Form kleiner polypöser Vorsprünge beobachten, — ähnlich wie Sarkome, seltener Myome, intravasculär vorwachsen. Die Auflösung elastischen Gewebes wies Kitai nicht nur in den Muskelinterstitien, sondern auch in den Gefäßwänden nach. — Die Histolyse der heterotopen Wucherungen ist also mit der des Sarkoms zu vergleichen. Der Unterschied zwischen beiden ist

der, daß das Sarkom dauernd weiterwächst, während die gewebsauflösende Kraft der Adenomyosis begrenzt ist (keine weitere starke Ausdehnung innerhalb der Lymphgefäße wie beim Sarkom) und daß die sarkomatöse Zerstörungskraft viel stärker ist. Histologisch ist jedenfalls hier kein Unterschied nachweisbar. Freund behauptet, daß die Prognose bei den Adenomyomen deshalb eine viel ernstere sei als bei den gewöhnlichen Myomen. Das ist jedoch nicht zutreffend. Nach Entfernung des Wachstumsreizes kann die Wucherung sofort zum Stillstand gebracht werden. Es wird von Kitai ausdrücklich betont, daß die Adenomyosis im allgemeinen als gutartig zu bezeichnen ist. Er gibt jedoch zu, daß keine unüberbrückbare Kluft zwischen beiden besteht; freilich sei echte sarkomatöse Adenomyosis sehr selten.

R. Meyer beschrieb einen solchen Fall. —

Für die Adenomyosis externa ist der Standpunkt betreffs der Entstehung ihres Stromes leider nicht so eindeutig festgelegt. Hier bleibt, — je nach der Auffassung, — die Wahl zwischen der seroepithelialen und der Implantationstheorie.

Für die Entstehung durch Metaplasie des Seroepithels wird bisher ausschließlich die Entzündung als ausschlaggebender Faktor angeschuldigt.

Für die Entstehung durch Implantation könne die Ableitung des cytogenen Stromas aus gleichzeitig mitimplantierten Stromapartikeln in Frage. —

Was nun die Ableitung des muskulären Anteils der Endometriosen betrifft, so ist die Ansicht darüber heute folgende: Für die Adenomyosis interna wird die Entstehung aus der autochthonen Muskulatur als Reaktion derselben auf den Reiz der einwuchernden Schleimhaut angenommen. —

Bei der ektopischen Adenosis wurde gleichzeitig Muskelhyperplasie nur in einem Teil der Fälle beobachtet. Für die mit dem Uterus oder der Darmwand in Zusammenhang stehenden Organe ist der Ursprung in der Muskulatur der betreffenden Organe ohne weiteres gegeben.

Schwierig ist nur das Vorkommen von glatter Muskulatur an den Stellen zu erklären, an denen normalerweise keine Muskulatur vorhanden ist. —

Lauche nimmt für die Adenomyosis des Nabels, der Leiste und des Eierstocks eine Fehldifferenzierung infolge von Entwicklungsstörungen an.

Kausale Genese

Im Verlauf der mannigfachen Erörterungen um die formale Genese der Endometriose, wie sie oben in einem chronologisch geordneten Ueberblick zusammengestellt sind, tauchte wiederholt bei einzelnen Autoren die Frage auf, ob nicht noch beson-

dere auslösende Faktoren, — gewisse Reize — beim Zustandekommen der Wucherungen auf eine der geschilderten Arten im Spiele sein könnten.

So mußte man sich bei der Erörterung der dysontogenetischen Entstehungsweise, wie sie Recklinghausen vertrat, z. B. fragen, warum nun das persistierende embryonale Gewebe gerade zu wuchern begann, sodaß ein endometrioides Gebilde daraus werden konnte, — wo doch nachweislich solche Gewebe sehr geringe Neigung zu tumorartigen Wucherungen besitzen.

R. Meyer, Lahm, Kermauner nahmen die Entzündung als Ursache dafür an. —

Dieselbe Frage tauchte bei Sampsons Implantationstheorie auf. Was ist die Ursache des Angehens und der Entwicklung der implantierten Schleimhautbröckel auf dem Peritoneum? Sampson, Lauche und von Oettingen machten dafür den Reiz des Menstrualblutes verantwortlich.

Neben den genannten sind als weitere Faktoren dieser Art zu nennen: die Ovarialfunktion, — lokale Gewebsveränderungen, sogen. dyplastischer Faktor, — krankhafte Hyperregeneration der Uterusschleimhaut — verringerte Widerstandsfähigkeit des Myometriums etc.

Artusi schlägt eine Einteilung in infektiös-toxische, dyplastisch-hormonal metabolische Reize vor.

Mit dyplastischen Faktoren sind Gleichgewichtsstörungen der einzelnen Gewebsbestandteile infolge zeitlich und quantitativ verschiedener Altersdifferenzierung gemeint (verschiedene hist. Systeme altern verschieden schnell, und während das eine noch relativ hohe Vitalität besitzt, ist die Lebenskraft des anderen schon wesentlich eingeschränkt. —

Als Ursache der Adenomyosis interna und externa wurde früher die Entzündung angesprochen. R. Meyer suchte diese Anschauung besonders von Recklinghausen gegenüber durchzusetzen. Er dachte sich die Entstehung so, daß zunächst Wandabszesse gegen die Schleimhaut durchbrechen und dann vom Epithel ausgekleidet werden. Das Epithel dringt nicht nur im Granulationsgewebe tief in die Muskulatur, sondern auch in kleinzelligen, infiltrierten Gewebespalten vor und kann in die Tiefe schleimhautähnlich weiterwuchern. Bei gleichzeitig hyperplastischer Muskel-Bindegewebswucherung entstehen die sogen. Adenomyome, welche meistens keine Blastome sind, sondern entzündliche Hyperplasien, und darum besser Adenomyositis benannt werden. Nach Ablauf der Entzündung, die spurlos verlaufen kann, finden sich die heteropen Epithelwucherungen abgeschnürt in der Muskulatur." — Lahm, Kermauner, Adler u. a. stimmten ihm bei.

Frankl hingegen vermißte bei Adenomyosis uteri stets eine Entzündung und vertrat die Ansicht, daß das Wesentliche dabei eine verringerte Widerstandsfähigkeit des Myometriums gegen das Vordringen von Schleimhautteilen sei. R. Meyer kam durch seine Untersuchungen ebenfalls von seiner bisherigen Anschauung ab und glaubte nunmehr, den Ausgangspunkt der Adenomyosis interna uteri in einer krankhaften Hyperregeneration der Schleimhaut gefunden zu haben, die durch den pathologischen Reiz der immer wiederkehrenden Menstruation auf das Endometrium verursacht werde. Damit gelangt Meyer zu der Erkenntnis der Abhängigkeit der Adenomyosis interna uteri von der Ovarialfunktion. In der häufigen Wiederholung der Menstruation, — Aborte unbefruchteter Eier, wie er es nennt, — erblickt er einen unnatürlichen Reiz auf die regenerierenden Schichten der Uterusschleimhaut, der bei allen Frauen im vorgeschrittenen Alter der Geschlechtsreife zur pathologischen Hyperplasie der basalen Schleimhautlage führt. Von dieser basalen glandulären Hyperplasie führen alle Uebergänge zur ausgedehnten „endophytischen" Hyperplasie, wie wir sie in der Adenomyosis interna vor uns haben.

Die kausale Genese der Adenomyosis interna dürfte somit in Abhängigkeit der Ovarialfunktion stehen. Hinzu kommt nach neuerer Ansicht noch ein auslösendes Moment, das wahrscheinlich in einer besonders erhöhten Angriffskraft der tieferen Schleimhautlagen gegenüber der Muskelbindegewebsschichten liegt. Die dabei zu vermutende erhöhte Proliferationsfähigkeit des Endometriums erkannte zuerst Frankl, der unter 30 durchuntersuchten Fällen von Adenomyosis uteri 11 mal Hyperplasie des Endometriums fand.

Für die Adenomyosis der Tube wurde zunächst einzig und allein die Entzündung als ursächlicher Faktor verantwortlich gemacht.

Chiari nahm diesen Entstehungsmodus als erster an, v. Franqué, R. Meyer, Frankl u. a. bestätigten ihn.

Frankl bezeichnet ausdrücklich das Tiefenwachstum des Tubenepithels, die Schlauchbildung bei gleichzeitiger Muskelhyperplasie, als Folgen einer Entzündung mit oder ohne Abszeßbildung. In seltenen Fällen nur habe die knotige Verdickung des isthm. und interstitiellen Tubenanteils eine andere Genese. Schridde, Schönholz und Lahm versuchten dann, ihrer Entstehung dysontogentische Vorgänge zugrunde zu legen, konnten aber die Lehre von der entzündlichen Genese nicht wesentlich erschüttern. Heute kann soviel gesagt werden, daß neben der bisher allgemein angenommenen entzündlichen Genese auch dysplastische Faktoren in Betracht gezogen werden müssen.

Nachdem von Recklinghausens Urnierentheorie widerlegt war, schlossen sich die meisten Autoren R. Meyers Ansicht an, daß für die Adenomyosis externa die Entzündung als ursäch-

licher, bzw. auslösender, Faktor in Frage komme. — Lauche befaßte sich eingehend mit der Frage der entzündlichen Genese und kam zu dem Ergebnis, daß es sich bei dem zellreichen Stroma dieser Bildungen garnicht um entzündliches Granulationsgewebe handle, da es arm an Gefäßen ist, und in den meisten Fällen weder Leukozyten noch Lymphozyten in nennenswerter Menge enthält, und zudem keinen Uebergang in Narbengewebe erkennen läßt. — Einzig und allein für die Darmwand läßt der Befund von narbigen Veränderungen und Schrumpfung des subserösen Gewebes die Annahme einer Entzündung als auslösenden Faktor zu; alle anderen Bildungen, besonders die Nabel- und Narbenadenome, seien durch die Entzündung allein nicht erklärbar. Die Tatsache, daß diese Wucherungen nur bei Frauen und nur im geschlechtsreifen Alter vorkommen, zwinge vielmehr zu der Annahme, daß vor allem die Hormonwirkung des Ovars dabei von ausschlaggebender Bedeutung sei. Auch R. Meyer und Kitai stimmten dem zu. Die Hormonwirkung muß gleichsam als Vorbedingung für das Auftreten der Adenofibrosis- und Myosis vorausgesetzt werden. Eine neue Schwierigkeit ergab sich nur in der Beantwortung der Frage, warum auf diese supponierte Hormonwirkung nur immer bestimmte Stellen des Serosaepithels reagieren. Hier müssen besondere lokale Voraussetzungen gegeben sein. R. Meyer und Lauche nahmen an, daß dieser besondere auslösende Faktor häufig in der Entzündung gesucht werden muß. —

Bei Annahme der Richtigkeit der seroepithelialen Theorie würde sich der Werdegang so gestalten, daß das Peritoneum unter der Wirkung des Ovars und gleichzeitig hinzukommender entzündlicher Reize zur Bildung von endometrioider Wucherung gelangt.

Stimmt man für die Sampson'sche Implantationstheorie, so muß man als eigentliche Ursache der endometrioiden Wucherung die Abflußbehinderung des Menstrualblutes betrachten, während als prädisponierendes Moment für das Angehen und die Entwicklung der implantierten Bröckel der Reiz des Menstrualblutes hinzukommt.

Zusammenfassend müssen wir in Bezug auf die kausale und formale Genese der Endometriose heute sagen, daß Aschoffs Forderung, verschiedene genetische Möglichkeiten gelten zu lassen, da es wahrscheinlich überhaupt nie eine einzige allgemein gültige Lösung geben wird, nur zurecht besteht. In einer neueren Arbeit, die von H. Schulz stammt, wird wieder einmal darauf hingewiesen, daß wir bei der Betrachtung der endometrioiden Zellen, die ja alle Qualitäten der Endometriumzellen in sich tragen, also auch den raschen Wechsel von Werden und Vergehen — daß wir da immer nur Zustandsbilder vor uns haben, die entweder ein progressives Wachstum oder eine regressive

Form der Drüsenwucherung darstellen, deren Erkennung wegen der außerordentlichen Formvariabilität der Drüsen erschwert ist. — Auch R. Meyer erinnerte 1923 daran, daß man immer nur von dem Augenblicksbild eines Befundes dabei sprechen dürfe. Damit soll auf die großen Schwierigkeiten hingewiesen werden, die sich dem Streben nach einer einheitlichen Aetiologie in den Weg stellen. Die Einheitlichkeit ist eben nicht in der Entwicklung, sondern im gleichen Bau gegeben.

Auf der Suche nach einer einheitlichen Aetiologie der Endometriose ergab es sich von selbst, daß man sich nicht mit histologischen Untersuchungen des durch Operation gewonnenen Materials allein begnügen konnte, sondern daß auch vergleichende histologische und klinische Beobachtungen dafür herangezogen werden müßten. So kamen interessante Statistiken über das von Wucherungen am meisten befallene Lebensalter, über die Häufigkeit ihres Auftretens bei Schwangerschaften, über Begleiterscheinungen der Nachbarorgane, speziell auch ihr gemeinsames Auftreten mit Wucherungen bzw. Geschwülsten anderer Art, zustande. — Eine der neuesten dieser Art stammt von Parfenoff, zusammengestellt im pathologisch-histologischen Laboratorium des staatlichen Instituts für Geburtshilfe und Gynäkologie in Leningrad, — im April 1930 im Zentralblatt für Gynäkologie veröffentlicht. Bei seinem Material fand er erstens bezüglich des Lebensalters der an Endometriose Erkrankten folgende Verteilung:

23 — 30 Jahre	=	7 Fälle	(18,4%)
31 — 40 Jahre	=	11 Fälle	(28,9%)
40 — 50 Jahre	=	19 Fälle	(50,0%)
mit 56 Jahren	=	1 Fall	(2,6%)

Auch Polano fand ähnliche Werte.

Artusi fand die größte Zahl von endometrioider Heterotopie im 5. Dezennium, Albrecht im 5. und 6. Dezennium.

Das früheste Alter betrug 20 Jahre (von Adler angegeben).

Zweitens war ihre Verteilung auf Schwangerschaften nach seinen Untersuchungen folgende:

bei 1 Schwangerschaft	in	13 Fällen	(34,2%)
bei 2 Schwangerschaften	in	18 Fällen	(47,3%)
bei 3 Schwangerschaften	in	4 Fällen	(10,5%)
bei 4 Schwangerschaften	in	2 Fällen	(5,2%)
bei 5 Schwangerschaften	in	1 Fall	(2,6%)

Bei Mädchen, die noch nicht menstruiert hatten, wurde Endometriose nie beobachtet.

Drittens fand er Begleiterscheinungen der Nachbarorgane folgendermaßen verteilt:

In 12 Fällen von Tuben-Adenomatose gleichzeitig Uterusfibromyom = 31,5%

In 3 Fällen von Tuben-Adenomatose — Ca der Uterushöhle = 7,8%

In 7 Fällen von Tuben-Adenomatose gleichzeitig Ca planicellul. d. Uterushalses = 18,4%

In 4 Fällen von Tuben-Adenomatose, beiderseitig. gutartg. Cystoma ovarii = 10,5%

In 3 Fällen von Tuben-Adenomatose, Appendicit. = 7,8%

In 6 Fällen von Tuben-Adenomatose, chronische Metritis = 15,7%

In 2 Fällen von Tuben-Adenomatose, beiderseitg. bösartg. entart. Cystoma ovarii = 5,2%

Adenomatose der Tuben war in 3,4% aller Fälle von Erkrankungen des Uterus begleitet.

Bei Studium jener Statistiken, die sich speziell mit der Kombination von Endometriose mit Wucherungen, bzw. Tumoren anderer Art befassen, drängt sich als erste jene Frage auf: handelt es sich um Zufall oder Kausalverbindung? Erstmalig warf diese Frage beim Studium zweier combinierter Tumor-Arten Singer im Jahre 1908 auf. Bei seinen Fällen handelte es sich um die Kombination Myom-Carcinom, — die er in 211 Fällen in der Literatur nachweisen konnte. Mönch beschrieb in einem 1918 in der Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie erschienenen Artikel diese Kombination an Hand eines Falles und vertrat die Ansicht, daß entweder die Spannungsverschiebungen, die das Myom ermöglichten auch das Carcinon erlaubten, oder daß das Myom die Spannungsverschiebung hervorruft, die zur Entstehung des Karzinoms beitragen muß. Andere Autoren meinten, daß das Myom überhaupt durch die Entzündung und Hypertrophie des Endometriums, die es hervorrief, zum Carcinom prädisponiere, wiederum andere sahen in dem Druck des Myoms auf die Uterusschleimhaut den Hauptfaktor für die Entstehung des Carcinoms. Darin jedoch waren sich alle einig, daß die so häufig in Gemeinschaft beobachteten Tumorarten auch etwas Gemeinsames in ihrer Entstehungsweise haben müßten. In den Statistiken über die Endometriost nun spielt ebenso wie beim Myom das Carcinom als häufigste Kombination die Hauptrolle. Erschien beim Myom die Frage „Zufall oder Kausalzusammenhang" berechtigt, so ist sie es bei der Endometriose in weit höherem Maße. Hier drängt sich dem Beobachter nicht allein die Häufigkeit ihres Auftretens mit dem Carcinom zusammen auf, sondern zahlreiche Analogien in der Entstehungsweise beider Tumorarten, in ihrem Verhältnis zu den verschiedenen Lebensaltern, zu den Schwangerschaften etc. Um so verwunderlicher ist es, wie wenig diese Kombination in der bisherigen Literatur über die Endometriose und über das Carcinom Erwähnung gefunden hat.

Die echte Kombination, d. h. das gleichzeitige Nebeneinanderbestehen von Carcinom und heterotoper Endometriumwucherung als zwei sebständige, vollständig voneinander getrennte Tumoren wird nur zweimal in der älteren Literatur vorgezeichnet gefunden. —

Als erster beschrieb Cullen 1903 einen Fall, bei dem „Adenomyom" mit Carcinom der Cervix und des Corpus uteri combiniert war. Der im Zentralblatt für allgemeine Pathologie erschienene Artikel befaßt sich fast ausschließlich mit der Aetieologie des „Adenomyoms" und geht auf die Kombination selbst weiter nicht ein.

Der zweite, ebenfalls im Zentralblatt für allgemeine Pathologie erschienene Artikel dieser Art stammt von R. Meyer und lautet: Ueber heterotope Epithelwucherungen und Carcinom", erschienen 1906. Der Verfasser steht auf dem Standpunkt, daß die heterotope Epithelwucherung meist durch Entzündung entstehe und daher kein Blastom, sondern eine entzündliche Hyperplasie darstelle, also besser als Adenomyositis zu bezeichnen sei. Er stellt sich vor, daß Abzesse in der Wand gegen die Schleimhaut hin durchbrechen und von Epithel ausgekleidet werden. Das Epithel dringe nicht nur im Granulationsgewebe tief in die Muskulatur, sondern auch in kleinzellig infiltrierten Gewebsspalten vor und könne in der Tiefe schleimhautähnlich weiterwuchern. Bei gleichzeitiger hyperplastischer Muskel-Bindegewebswucherung entständen dann die sog. „Adenomyome". Der Verlauf sei meist harmlos. Nach Ablauf der Entzündung, die spurlos verschwinden könne, fänden sich die heterotopen Epithelwucherungen abgeschnürt in der Muskulatur.

Die Grenzüberschreitung durch epitheliale Wucherung, — auch völlige Isolation der Epithelien, — habe kein Carcinom zur Folge.

Benigne Epithelwucherung und Carcinom kämen nebeneinander in chronisch-entzündlichen Organen vor. Die Heterotopie löse nicht die schrankenlose Wucherungsfähigkeit aus, sondern Heterotopie und schrankenlose Wucherungsfähigkeit werden beide ausgelöst durch Entzündung. Die inneren Ursachen der schrankenlosen Wucherungsfähigkeit seien unbekannt.

Damit gibt der Verfasser gleichzeitig eine Antwort auf die Frage nach der Kausalität und bekennt sich zu der Ansicht, daß die Entzündung als ursächlicher Faktor für das Zustandekommen beider verantwortlich zu machen sei. In sämtlichen anderen, in der Literatur angeführten Fällen, die Beiträge zu dem Thema „Carcinom und Endometriose" liefern, handelt es sich um eine carcinomatöse Umwandlung von ursprünglich benignen Endometriumwucherungen, — und nicht um selbständig nebeneinander bestehende verschiedenartige Tumoren.

Aus der Fülle solcher Beschreibungen seien nur die wichtigsten genannt: 1897 ein von Rolly publicierter Fall von Adenomyoma uteri mit Uebergang in Carcinom und Metastasenbildung. Er glaubte im Gegensatz zu der Meinung von Recklinghausen's: „Die Adenomyome und Cystadenome des Uterus und der Tubenwandung gehen zwar von Resten des Wolffschen Körpers aus, die carcinomatöse Degeneration dagegen von der Schleimhaut" (die Schleimhauterkrankung gibt den Keim für die carcinomatöse Erkrankung ab) — an seinem Fall durch den Befund einer völlig intakten, nicht carcin. Schleimhaut, beweisen zu können, daß es sich um eine primäre Degeneration von versprengten Teilen des Wolffschen Körpers gehandelt hat, ohne daß die Mucosa beteiligt war. — Ein Jahr später schildert Iwanoff eine durch Sektion gewonnene complizierte Geschwulst, ein drüsiges, cystenhaltiges Uterusfibromyom, compliziert durch Sarkom und Carcinom, an der er die Möglichkeit des Ueberganges von Adenomyom in Carcinom beweisen zu können glaubt. Es handelte sich um einen kindskopfgroßen, höckrigen Tumor, der das kleine Becken fast ganz ausfüllte, hinten den Mastdarm umwucherte, nach vorne die hintere und vordere Uteruswand in den Prozeß einbezog und tief in die Muskelschicht der Harnblase eingedrungen war.

Unten endlich ragte sie in Form einer ulcerösen höckrigen Wucherung in die Vagina hinein. Auf der Pleura, in den Lungen und auf dem Bauchfell fanden sich Knoten der Neubildung, die stellenweise kaum wahrnehmbar, an anderen Stellen die Größe einer Wallnuß erreichten. Histologisch ließ sich die Geschwulst in zwei scharf abgegrenzte Abschnitte teilen. Der erste, größere, an der Hinterfläche des Uterus gelegene Abschnitt, enthielt eine große Menge dichtgelegener, spindelförmiger Zellen mit einer unbedeutenden Menge einer homogenen Zwischensubstanz, was für eine Sarkomgeschwulst charakteristisch ist.

Der andere zum Scheidengewölbe verlaufende Abschnitt war durch die Anwesenheit drüsiger Hohlräume charakterisiert, deren Lumen mit Epithelzellen ausgefüllt war, wobei letztere auch in die Zwischensubstanz teils einzeln, teils gruppenweise eingestreut waren. Diese atypische Anordnung des Epithels wies auf eine carcinomatöse Neubildung hin und der Drüsenbefund auf ein Adenocarcinom. Außer den erwähnten Elementen waren in der Geschwulst fibröse Gewebe, glattes Muskelgewebe, Drüsengebilde und Cysten, die mit zylindrischem oder kubischem Epithel ausgekleidet waren, vorhanden. Es handelte sich somit um eine komplizierte Geschwulst, die der Verfasser mit Rücksicht auf ihre Struktur als Adenofibromyoma cysticum sarcomatodes carcinomatosum bezeichnete.

Die Metastasen bestanden aus Spindelzellen und wiesen somit auf eine sarkomatöse Beschaffenheit hin. Carcinomatöse

Metastasen waren nicht zu beobachten. Der Verfasser stellt sich nun die Bildung dieser komplizierten Geschwulst folgendermaßen vor: Ursprünglich bestand ein Adenofibromyom der hinteren Uteruswand.

Unter dem Einfluß irgend eines Reizes fing die Geschwulst an, eine sarkomatöse Umwandlung zu erleiden. Zu derselben Zeit begannen unter dem Einfluß desselben Reizes, oder auch unter dem Einfluß der sarkomatösen Umwandlung, die drüsigen Gebilde zu wuchern, wobei die wuchernden Adenommassen sich in das Scheidengewölbe verbreiteten. Wann der Uebergang des Adenoms in das Adenocarcinom stattfand, ist schwer zu sagen. Iwanoff will die Möglichkeit der carcinomatösen Umwandlung eines primär benignen Adenomyoms in ein malignes Carcinom beweisen. Ob er unter „Adenomyom" dasselbe versteht, was wir heute mit Endometriose meinen, sei hier unberücksichtigt. Eine scharfe Trennung beider Wucherungen wurde erst viel später durchgeführt. Für uns sei wesentlich, daß der Verfasser „unbekannte Reize" als auslösende Faktoren annimmt, die eine ursprünglich benigne in eine maligne Geschwulst umwandeln. Ueber die Entstehung des Adenofibromyoms spricht sich Iwanoff nicht aus. Daß Rob. Meyer die Entzündung sowohl für die Entstehung des Carcinoms als auch für die der heterotopen Epithelwucherung anschuldigt, wurde bereits eingangs erwähnt.

1918 erschien in der Frankfurter Zeitschrift für Pathologie eine interessante Arbeit von Jaffé über die Frage der malignen Entartung gutartiger Geschwülste überhaupt. Klinisch, meint Verfasser, sei die Frage, ob es maligne Entartung gutartiger Tumoren gibt, sicher zu bejahen. Es gibt Tumoren, die lange Zeit bestehen können, ohne zu wachsen oder irgendwelche Zeichen von Malignität zu zeigen, dann aber plötzlich alle Kennzeichen eines malignen Tumors annehmen. Damit ist aber pathologisch-anatomisch nichts bewiesen. Der Tumor kann, während er klinisch gutartig war, histologisch bereits alle Zeichen der Malignität gehabt haben. Für eine maligne Degeneration im pathologisch-anatomischen Sinne müßte man verlangen, daß ein vollständig ausdifferenzierter benigner Tumor später an einer oder mehreren Stellen seine typische Struktur änderte und zu einem malignen Tumor umgewandelt würde. Und das stellt Verfasser sehr in Frage.

Er schließt sich der Meinung Borsts an, der folgendes darüber sagt: „Die Vorstellung, daß bei maligner Degeneration an einer oder mehreren Stellen oder ganz diffus in der fertig gebildeten Geschwulst eine stärkere Wachstumsverwilderung auf Grund einer wesentlichen Veränderung des Charakters der schon differenzierten Zellen Platz greife, sodaß diese letzteren nun ihre bis dahin charakteristischen Formen, ihre spezifischen

Eigentümlichkeiten, auch den gegenseitigen Zusammenhang, die höhere Organisation etc. aufgaben, um in unreifer und ungeordneter Form weiterzuwachsen, diese Vorstellung vermag ich nicht zu teilen." Borst ist vielmehr der Meinung, daß die betreffende Geschwulst von vornherein die Qualität der Bösartigkeit in sich trug. Unter Wegfall gewisser Hemmungen wächst sie plötzlich destruktiv. Momente, die diesen Wegfall herbeiführen, sind beispielsweise chronische Entzündungen und Traumen. Knapp hatte eine große Anzahl von Fällen daraufhin untersucht und konnte ebenfalls keinen Beweis für die Annahme einer malignen Degeneration vorher benigner Geschwülste bringen.

Pfannenstiel läßt die carcinomatöse Umwandlung nur für einen Teil der Fälle gelten und Roloff sagt bezüglich der Entartung der Cystadenome, um die es sich dabei handelt, folgendes: Sie sind garkeine echten Tumoren, sondern ein Produkt chronischer Entzündungen; das steht durchaus in Analogie mit der Entstehungsweise der Carcinome. Damit war schon ein Schritt getan zu jener scharfen Trennung zwischen Adenomyom und heterotoper endometrioider Wucherung, die 1929 von Baltzer durchgeführt wurde. Er sagt da: Wir verstehen heute mit Albrecht unter dem Adenomyom des Uterus eine aus Adenom und Myom zusammengesetzte, scharf begrenzte Neubildung, die aus einer gleichzeitigen gemeinsamen Wucherung von Drüsen und Muskelelementen entsteht. Das Adenomyom stellt also eine echte Doppel- oder Mischgeschwulst dar. Das Charakteristische der endometrioiden Wucherung, das cytogene Gewebe, fehlt in dem Adenomyom." Das Charakteristische der endometrioiden Wucherung ist bereits ausführlich an anderer Stelle besprochen worden. Viele Arbeiten, die von „Adenomyom" handelten, hatten in Wirklichkeit „endometrioide Wucherungen" zum Thema und umgekehrt. So unklar waren die Begriffe bis dahin gewesen.

Borowski erörtert 1929 am Schlusse seiner Arbeit über maligne Adenomyome des Uterus die Frage nach der Entstehungsmöglichkeit maligner Geschwülste in gutartigen Geschwülsten aufs neue und erkennt auf Grund eigener Beobachtungen zweierlei Möglichkeiten dafür an:

1. maligne Degeneration vorher gutartiger Geschwülste,
2. die Geschwulst hatte von vornherein die Potenzen zur verschiedenen Differenzierung in sich.

Für die erste Art der Entstehung führt er an, daß es experimentell gelungen sei, durch chronische Reize maligne Tumoren zu erzeugen, und daß in diesen Fällen ein Stadium durchlaufen wird, in dem die Geschwulst typischen Aufbau zeigt, also als gutartig angesprochen werden muß.

Dagegen gibt es Fälle, die auf diese Weise nicht zu erklären sind, für sie muß man annehmen, daß es sich um eine dem

Geschwulstkeim von vornherein innewohnende Eigenschaft gehandelt hat.

Zusammenfassend kann über sämtliche bisher genannten Fälle aus der Literatur über die Kombination Carcinom-Endometriose — und gänzlich unabhängig davon, ob es sich in einem Teil der Fälle um selbständiges Nebeneinanderbestehen zweier getrennter Geschwulstarten in einem Organismus oder um Kombination beider Arten von Geweben in ein und demselben Tumor handelt, — gesagt werden, daß als gemeinsamer, ursächlicher, besser auslösender, — Faktor für das Zustandekommen die Entzündung die Hauptrolle spielt.

Einmal ist es die Entzündung, die hier eine Endometrium-Wucherung, an anderer Stelle ein Carcinom verschuldet, das andere Mal gibt die Entzündung den Anstoß dazu, daß die ursprünglich vorhandene Endometrium-Wucherung zum Carcinom wird, direkt oder durch den Wegfall gewisser Hemmungen gegenüber dem malignen Wachstumsbestreben. Erinnern wir uns nun der von Parfenoff aufgestellten Statistik über die Endometriose in ihrem Verhältnis zu den verschiedenen Lebensaltern, zu den Schwangerschaften, zum Verhalten dieser innersekretorischen Drüsen und vergleichen damit das, was vom Carcinom bisher in dieser Richtung bekannt wurde, so finden wir ebenfalls Analogien, die die Frage „Zufall oder Kausalität" zugunsten der letzteren entscheiden helfen. Die größte Häufigkeit des Auftretens liegt bei der Endometriose zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt, beim Carcinom fast in genau denselben Grenzen. Die Endometriose nimmt an Häufigkeit mit Zunahme der Zahl der Schwangerschaften ab. Das Carcinom ebenfalls.

Die Endometriose tritt am häufigsten zur Zeit der Rückbildung der Ovarien auf, das Carcinom zeigt starkes Wachstum nach Entfernung der Geschlechtsdrüsen (wenigstens bei den Versuchen mit Impf-Geschwülsten). Beide stehen also unter dem Einfluß der Ovarialfunktion, vielleicht im Sinne einer wachstumshemmenden Wirkung. Solch auffällige Hinweise lassen es lohnend erscheinen, einmal die wichtigsten Ergebnisse der bisherigen Forschung über die Aetiologie des Carcinoms zusammenzufassen, neben die der Endometriose zu stellen und die sich ergebenden Analogien stärker zu beleuchten.

Zwei Anschauungen sind es im wesentlichen, die sich bei der Beantwortung der Frage um die Aetiologie des Carcinoms sowohl, wie auch der Geschwülste überhaupt, heute gegenüberstehen:

Die eine ist die Reiztheorie Virchow's, nach der normal gelagerte Zellen des Körpers durch unbekannte Einflüsse, durch Reize der verschiedensten Art, vielleicht auch durch Parasiten, die Eigenschaft zügelloser Wucherung gewonnen haben.

Die andere Hypothese stammt von Cohnheim und Ribbert und lehrt, daß die Geschwulst-Wucherung von Zellen ausgeht, die im embryonalen bzw. auch im extrauterinen Leben aus ihrem organischen Zusammenhang gelöst und versprengt worden sind. Daneben spielen allgemeine Ursachen (Disposition und Erblichkeit) eine Rolle.

Virchow bringt die Tatsache, daß nicht selten die Krebswucherungen auf verändertem Boden in Wunden und Narben, in Geschwüren aller Art, in gutartigen Neubildungen und in chronischen entzündeten Geweben beginnt, mit einer durch all diese Störungen bedingten Aenderung des Zellencharakters (vielleicht der Zellchemismus) in Zusammenhang, die dann die atypische Wucherung begründen soll.

Er nennt:

1. chronische Entzündungen (Ekzeme, Sonnen-, Röntgen-Verbrennungen),
2. chronische Geschwüre (traum. spez. Ulcera, Fisteln, Narbe aus chron. Ulcera),
3. hyperplastische, auf entzündlichem Boden entst. Neubildungen (Leukoplakie, Hyperkeratosen, Warzen, Polypen),
4. wenn man Virchows Reiztheorie weitgehend faßt, wären schließlich auch Parasiten an dieser Stelle zu nennen.

Gegen die parasitäre Theorie sprechen jedoch viele Momente: Einmal schon das Festhalten der einzelnen Karzinomarten an bestimmten Gewebstypen, — der Umstand, daß zahlreiche klinische Befunde, die anscheinend für eine infektiöse Ursache sprachen, sich durch den Einfluß örtlicher Reizungen und Zellverimpfungen besser erklären ließen (Stellen, die äußeren Einflüssen besonders ausgesetzt sind, Eingangspforten, Magendarmkanal an traumat. oder entzündlich häufig gereizten Stellen etc.), — der Umstand, daß Bakterien, die als Geschwulsterreger angesehen wurden, sich als harmlose Saprophyten herausstellten usw. Die oft gelungenen Versuche mit der Transplantation von Karzinomgewebe konnten einen Beweis für eine infekt. Ursache nicht erbringen; vielmehr kam man zu der Annahme eines unbekannten Virus. Murphy dachte an spezifische Wuchsstoffe, die dabei übertragen würden.

5. chemische Reize (Teerkrebs, Schornsteinfegerkrebs, Paraffinkrebs, Arsenikkarzinom, Blasenkrebs der Anilinarbeiter).

Yamagiva und Ischikawa war es durch lange Zeit fortgesetzte Teerpinselungen an der Innenfläche des Kaninchenohres gelungen, experimentell Karzinomgewebe zu erzeugen. Dieselben Erfolge wurden durch Teerpinselungen an anderen Stellen des Kaninchens, auch durch Anwendung anderer Kohle-

produkte, durch Einspritzung derselben ins Mammagewebe, erzielt. Diese Versuche sprachen ebenfalls gegen eine parasitäre Aetiologie.

Es war deutlich zu beobachten, wie die anhaltende chemische Reizung allmählich eine Veränderung der durch Entzündungen in lebhafte Wucherung geratenen Körperzellen hervorrief.

Schon viel früher hatte man eine Aenderung der Körperzelle, eine Umwandlung in die Geschwulstzelle, die auch nach Fortfall der Ursache imstande ist, selbständig weiterzuwachsen, angenommen. Man erkannte sie morphologisch in bestimmten Erscheinungen ihres Baues, in Kernverklumpungen und atypischen Kernverteilungen. Warburg entdeckte dann einen abnormen Zellstoffwechsel. Die Sauerstoffatmung ist herabgesetzt, dagegen ist die Zuckerspaltung mit Vermehrung der Milchsäureproduktion erheblich erhöht. Diese Veränderung des Stoffwechsels muß nach Warbung den Ursprungszellen des Krebses allmählich angezüchtet worden sein und zwar durch langdauernde Schädlichkeiten, die ihre Sauerstoffatmung verhinderten.

Diese Entartung erleiden jedoch nicht alle Körperzellen bzw. Epithelien, sondern nur in Wucherung geratene, junge regenerierende Zellen eines Reizgebietes, — denn allen durch Reize erzeugten Karzinomen geht ein längerer Zeitabschnitt mit lebhafter Regeneration voraus. Ebenso neigen die embryonalen Zellen zu dieser folgenschweren Entartung, zumal sie an und für sich schon ein größeres Gärungsvermögen besitzen als die fertigen Körperzellen. Fahrig und Wacker bestreiten, daß es sich bei dem höheren Grad des Spaltungsstoffwechsels um eine spezifische Eigenschaft der Geschwülste handle, sondern daß auch verschiedene normale Gewebe ähnliche Fähigkeiten aufweisen.

Nach Cohnheims Hypothese sind die echten Geschwülste auf überschüssige, versprengte oder erhalten gebliebene embryonale Keime zurückzuführen.

Die Wucherung dieser durch die Gewebsmißbildung zu erklärenden Inseln ist vielleicht durch mancherlei Gelegenheitsursachen auszulösen (bei gesteigerter Ernährungszufuhr, bei Herabsetzung der Wachstumswiderstände unter Eintritt allgemeiner Umwälzungen im Körper, bei physiologischen Steigerungen oder Abschwächungen des örtlichen und allgemeinen Wachstums).

Es ist zwar gelungen, durch Uebertragung von frischem Gewebsbrei aus Embryonen auf erwachsene Tiere derselben Art Zellwucherungen mit der verschiedensten Gewebszusammensetzung zu erzielen, aber sie waren nur von beschränkter Dauer und konnten nur gelegentlich auf andere artgleiche Tiere mit demselben Erfolg verpflanzt werden. Ihre Rückbildung läßt sie

nicht als echte Geschwülste anerkennen. Die Verallgemeinerung der Cohnheimschen Lehre stößt auf große Schwierigkeiten.

Als Quellen von Tumoren, die im höheren Alter auftreten, läßt sich unmöglich ein embryonaler Keim annehmen, der seine Lebenskraft und Wucherungsfähigkeit erhalten konnte. Ribbert faßt die Entstehungstheorie aus versprengten Keimen bedeutend weiter, indem er nicht nur versprengte embryonale Gewebskeime, sondern auch solche, die durch traumatische und entzündliche Einflüsse während des ganzen Lebens aus ihrem physiologischen Zusammenhang gelöst und damit selbständig wurden, als Ausgangsmaterial für das Karzinom anerkennt. Die Selbständigkeit der versprengten Keime ist nach Ribbert die wichtigste Bedingung für das schrankenlose atypische Wachstum, denn nur diejenigen Zellen, die in normalen Beziehungen zum Organismus stehen, unterliegen den ihr Wachstum beschränkenden Einflüssen der Gewebe. Ferner wirkt die entzündliche Blutzufuhr nach traumatischen Reizen fördernd. Cohnheim und Ribbert bedürfen als unbedingt notwendige Ergänzung ihrer Theorie noch der Annahme bestimmter, uns unbekannter Einflüsse, um die Entwicklung von Tumoren aus verlagerten Zellen zu erklären. Das Selbständigwerden der versprengten Keime allein kann hierzu unmöglich ausreichen.

Boveri nimmt dafür eine Aenderung des Chromatinbestandes durch Unregelmäßigkeiten bei der Mitose an, — Thiersch: Verminderung der Wachstumsfähigkeit des Bindegewebes gegenüber dem Vordringe ndes Epithels, — von Hansemann: Anaplasie der Ausgangszellen=Vereinfachung ihres Baues durch Verlust an Differenzierungsvermögen. Borst nimmt angeborene oder erworbene pathologische Veränderungen der Zellen als eigentliche Ursache aller echten Geschwülste an.

Jedenfalls ist das Wesen der Ursache, die einen in der Embryonalzeit oder später verlagerten Zellkeim verändert und zur Geschwulstwucherung treibt, bis heute unbekannt geblieben.

Was endlich noch zur Annahme allgemeiner Ursachen: Disposition, Erblichkeit etc. bei der Genese des Karzinoms führte, waren folgende Gesichtspunkte:

1. Die wechselnde Empfänglichkeit der Versuchstiere,
2. ihre künstlich zu erzielende Disposition zum Teerkrebs,
3. der wachstumshemmende Einfluß vieler innersekretorischer Drüsen (z. B. starkes Wachstum der Impfgeschwülste nach Entfernung der Milz und der Geschlechtsdrüsen),
4. die Immunität nach Tumorenimpfung mit Selbstheilung und nach erfolgreicher Impfung gegen eine 2. Impfung,
5. die Wachstumshemmung während der Schwangerschaft.

So wurde die Erblichkeit beim Karzinom (die sich nach Williams sogar auf denselben Körperteil erstrecken soll) auf 10,5% berechnet. Für verschiedene Tumoren, besonders aber für Karzinom, sind örtliche und allgemeine Altersveränderungen von großer Bedeutung. Auch werden mit zunehmendem Alter mehrfache Geschwülste verschiedener Art häufig beobachtet; auch mehrfache primäre Karzinome im Alter.

Die Altersdisposition kommt entweder dadurch zustande, daß die Reizursachen erst nach langen Jahren wirksam werden, oder aber durch Aenderung der Gesamtkonstitution.

Der Kernpunkt der Geschwulstentstehung (und damit der des Karzinoms) liegt heute, nach den zahlreichen Ergebnissen der experimentellen Geschwulstforschung, in der Entartung embryonaler und junger undifferenzierter Regenerationszellen zu Geschwulstzellen durch langdauernde örtliche Einwirkung der verschiedensten Schädlichkeiten, wobei auch allgemeine Ursachen mitwirken. Soweit über das Karzinom und seine Aetiologie!

Was die Endometriose betrifft, so wurden die verschiedenen Theorien über ihre Entstehung bereits so ausführlich erörtert, daß eine ganz kurze Zusammenfassung zur Gegenüberstellung mit dem Karzinom genügen soll.

Ihre Herleitung war folgende:

1. Aus fetalen Organresten:
   a) Urniere (von Recklinghausen),
   b) Reste des Urnierenganges (Gartnerscher Gang),
   c) Zellen des Müllerschen Ganges;
   zusammenfassend: diese Theorie kommt heute nur noch in Ausnahmefällen in Betracht.
2. Von der postfetalen Schleimhaut des Uterus und der Tuben:
   zusammenfassend: für die Entstehung der Adenomyosis int. heute noch unbeschr. Gültigkeit.
3. Herleitung vom Serosaepithel (vertreten durch R. Meyer, Opitz, v. Franqué, Stübler) und zwar entstanden durch Metaplasie (ein Teil der Pathologen lehnt dabei die echte Metaplasie ab):
   zusammenfassend: neben Sampsons Theorie die am meisten anerkannte.
4. Implantationstheorie Sampsons. Implantation durch retrograde Menstruation:
   zusammenfassend: wird der Beweis erbracht dafür, daß die menstruell abgestoßene Schleimhaut lebensfähig ist, so gewinnt diese Theorie die größte Bedeutung.

5. Vom Gefäßendothel der Lympgefäße (vertreten durch Rob. Meyer):

   zusammenfassend: für ganz seltene Fälle geltend.

6. Durch lymphogene Metastasierung der Uterusschleimhaut (vertreten durch Halban):

   zusammenfassend: zu viele widersprechende Momente, um neben der seroepithelialen- und der Implantationstheorie Gültigkeit zu erhalten.

Neben diesen eigentlichen Ursachen wurden noch besondere auslösende Faktoren (Reize) angenommen: so für das Zustandekommen der Endometriosen nach Recklinghausens Theorie die Entzündung, für Sampsons Theorie der Reiz des Menstrualblutes;

ferner spielten eine Rolle dabei die
Ovarialfunktion,

lokale Gewebsveränderungen (dyspl. Faktoren),
krankhafte Hyperregeneration der Uterusschleimhaut.

(Wie Rob. Meyer ausführte, verursacht der Reiz der immer wiederkehrenden Menstruation diese krankhafte Hyperregeneration. Daher findet sich im vorgeschrittenen Alter der Geschlechtsreife bei jeder Frau eine „pathologische Hyperplasie der basalen Schleimhautlagen". Von dieser basalen Hyperplasie gibt es alle Uebergänge zur endophytischen Hyperplasie.)

verringerte Widerstandsfähigkeit des Myometriums.

Artusi traf eine Einteilung in:

a) infekt.-toxische, b) dyplastische und c) hormonale Faktoren.

Unter dyplastischen Faktoren versteht er Gleichgewichtsstörungen der einzelnen Gewebsbestandteile infolge zeitlich und quantitativ verschiedener Altersdifferenzierungen (verschiedene histologische Systeme altern verschieden schnell).

Von den genannten Faktoren spielt heute die Entzündung die wichtigste Rolle. Parfenoff sagt in seiner im April 1930 erschienenen Arbeit (dieselbe, der die eingangs angeführte Statistik über die Endometriose der Tuben in ihren Beziehungen zum Lebensalter, Schwangerschaft und Begleiterscheinungen der Nachbarorgane entstammt), daß sich als Resultat eines eingehenden Studiums zahlreicher Präparate für ihn die Ueberzeugung ergeben habe, daß alle Drüsenheterotopien an einen langdauernden chronischen entzündlichen Prozeß gebunden sind. Diesen Standpunkt teilen mit ihm heute die meisten Autoren. Die Meinungen gehen lediglich in Einzelheiten auseinander. Lubarsch, Frankl, Hegar rechnen die Gonorrhoe zu den Hauptfaktoren, — Alterthum und Wolf die Tuberkulose. Rob. Meyer

hob hervor, daß überhaupt jede chronische Entzündung sehr oft adenomatöse Wucherungen zur Folge hat. — Neben dieser entzündlichen Genese werden nach dem heutigen Standpunkt der Autoren auch dyplastische Faktoren in Betracht gezogen. — Lauche ist der Ansicht, daß als Voraussetzung die Hormonwirkung des Ovar gelten müsse. Sekundär wirke dann als auslösendes Moment die Entzündung. Er erklärt auf diese Art auch das Zustandekommen der Endometriosen sowohl nach der seroepithelialen Theorie, als auch nach Sampsons Implantationstheorie.

Nach ersterer sei das Peritoneum nur unter der Wirkung des Ovars und gleichzeitiges Hinzukommen der entzündlichen Reize zur Metaplasie und endometrioiden Wucherung befähigt. Nach der von Sampson vertretenen Theorie sei die eigentliche Ursache die Abflußbehinderung des Menstrualblutes; das prädisponierende Moment für das Angehen der Schleimhautbrökkel sei der Reiz des Menstrualblutes.

Aus dieser Zusammenfassung aller Theorien, die, um die Aetiologie beider Geschwulstarten entstanden sind, ist schon ersichtlich, daß es für beide ätiologische Faktoren gibt, die wir als die eigentliche Ursache bezeichnen müssen und solche, die mehr als auslösende Momente (Anreize) dabei eine Rolle spielen.

Natürlich ist es nicht möglich, diese Trennung scharf durchzuführen, da manche dieser Faktoren sehr wohl in zweifacher Hinsicht wirksam gewesen sein können und wir doch die zeitliche Aufeinanderfolge derselben immer nur vermuten, nirgends aber bisher sicher beweisen konnten.

Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, ergibt sich eine Uebersicht, die das Analoge in der Entstehung der beiden Geschwulstarten, — und letzten Endes die Kausalität ihres gemeinsamen Auftretens, deutlich erkennen läßt. Als ursächliches Moment wurden für die Endometriose erstens einmal fetale Organreste, bzw. angeborene Epithelausschaltungen (Urniere, Wolff'scher und Müller'scher Gang, Nachnieren- und Zwischenplasten) angeführt.

Das Analoge finden wir beim Karzinom in der Cohnheimschen Entstehungstheorie, nach der die Geschwülste (Karzinom) auf überschüssige versprengte oder erhalten gebliebene embryonale Keime zurückzuführen sind.

Als auslösenden Faktor führt Cohnheim Gelegenheitsursachen an, z. B. gesteigerte Ernährungszufuhr, Herabsetzung der Wachstumswiderstände unter Eintritt allgemeiner Umwälzungen im Körper; physiologische Steigerungen oder Abschwächungen des örtlichen allgemeinen Wachstums (Borst). Wäre es nun nicht denkbar, daß dieselben Faktoren oder einer

derselben die Ursprungszellen der Endometriose zu heterotoper Zellwucherung angeregt haben könnten? Für die Endometriose wurde die Entzündung als auslösend hinzukommend angenommen. — Könnte umgekehrt nicht die Entzündung den Anstoß auch zur karzinomatösen Wucherung gegeben haben? —

Abgesehen davon nun, daß die Verallgemeinerung der Cohnheimschen Lehre für das Karzinom auf große Schwierigkeiten stößt und daß die Entstehungsweise aus fetalen Organresten, also etwa nach dem von Recklinghausenschen Modus, für die Endometriose nach dem heutigen Standpunkt nur für Ausnahmefälle in Betracht kommt, so wäre für die wenigen Fälle, für die man ausnahmsweise eine dysontogenetische Entstehungsweise rechtfertigen kann, die gemeinsame Entwicklung von Karzinom und Endometriose, verursacht durch versprengte oder erhalten gebliebene embryonale Keime, zum geschwulstmäßigen Wachstum angeregt durch einen oder mehrere der genannten auslösenden Faktoren, — sehr wohl denkbar.

Die experimentelle Krebsforschung führte dank den Versuchen Yamagiwas und Ischikawas zu dem Ergebnis, daß Karzinomgewebe durch örtliche Einwirkung chemischer Reize nunmehr künstlich erzeugt werden konnte. Man beobachtete dabei, daß die lang anhaltende chemische Reizung allmählich eine Veränderung der durch die Entzündung in lebhafte Wucherung geratenen Körperzellen bewirkte. Eine solche Umwandlung der Körperzelle in die Geschwulstzelle, die auch nach Fortfall der Ursache im Stande ist, selbständig weiterzuwachsen, hatte man schon vor diesen Versuchen angenommen. Sie sollte sich morphologisch in bestimmten Erscheinungen ihres Baues, in Kernverklumpungen, atypischen Kernteilungen, und chemisch — wie Warburg zeigte, — in einem abnormen Stoffwechsel zeigen. Diese Veränderungen des Stoffwechsels (Herabsetzung des Sauerstoffs und Vermehrung des Spaltungsstoffwechsels) sollte den Ursprungszellen des Krebses allmählich durch langdauernde Schädlichkeiten angezüchtet worden sein. Als Zellen, die diese Entartung erleiden können, nannte Warburg junge, regenerierende Zellen eines Reizgebietes und embryonale Zellen. Betrachten wir im Vergleich dazu die seroepitheliale Entstehungstheorie der Endometriose (Herleitung vom Seroepithel), die R. Meyer, Opitz, v. Franqué, Stübler u. a. propagierten, so haben wir ein Analogon zu der genannten Entstehungsweise des Karzinoms vor uns. Die Ursprungszellen der Endometriose entstehen durch Metaplasie des Serosaepithels, das ist Umwandlung der Peritonealepithelzellen in uterusschleimhautähnliche Drüsenepithelien. Als Reizfaktor (auslösender Faktor), der eine solche Umwandlung (Entartung) verursacht, werden für das Karzinom von Warburg langdauernde Schädlichkeiten angegeben. Für die Endometriose wurde in älteren Arbeiten ein entzündlicher Reiz

als Erklärung dafür verlangt, daß die Metaplasie des Seroepithels gerade an bestimmten Stellen stattfindet.

Lauche versuchte diesen Umstand damit zu erklären, daß er an diesen Stellen undifferenziert gebliebene Zellen der Serosa (Coelomepithel) annahm. Die Herleitung der Endometriose vom Serosaepithel durch Metaplasie ist heute neben Sampsons Implantationstheorie die am meisten anerkannte. Wollen wir uns ihr anschließen, so wäre das gleichzeitige Auftreten von Karzinom und Endometriose sehr wohl so zu erklären, daß gleichzeitig an verschiedenen Stellen des Körpers durch eine langdauernde Schädlichkeit (Entzündung) eine Umwandlung von Körperzellen in Geschwulstzellen stattgefunden hat, deren selbständiges Weiterwuchern das eine Mal zur Bildung eines Karzinoms, das andere Mal zu heterotoper, endometrioider Wucherung führte.

Endlich noch die zweite bedeutende Theorie über die Aetiologie der Endometriose: die Sampsonsche Implantationstheorie! Durch retrograde Menstruation in die Bauchhöhle gelangte Uterursschleimhautbröckel implantieren sich auf der Serosa des Peritoneums und werden zu endometrioiden Wucherungen. Die eigentliche Ursache ist hier die Abflußbehinderung des Menstruationsblutes und die dadurch bewirkte Verschleppung von Uterusschleimhautbröckeln in die Bauchhöhle, — der auslösende Faktor der Reiz des Menstruationsblutes auf das Peritoneum.

Was anderes aber sind diese in die Bauchhöhle verschleppten Uterindrüsen als die in der Ribbertschen Theorie als Ursprungszellen des Karzinoms angeschuldigten postembryonal aus ihrem Zusammenhang gelösten und selbständig gewordenen Zellen?

Und der auslösende Faktor, der Antrieb zum geschwulstmäßigen Wachstum dieser Zelleninseln?

Für die Endometriose lautet die Antwort: Reiz des Menstrualblutes. Und das ist nichts anderes als das, was Virchow in seiner Reiztheorie auch für das Karzinom anschuldigt: ein entzündlicher Reiz.

Thiersch sah diesen Faktor in der Verminderung der Wachstumsfähigkeit des Bindegewebes gegenüber dem Epithel. Ist aber nicht diese wieder eine Folge der Entzündung? —

Der Weg ist also der: uterine Drüsen werden postembryonal durch irgendwelche Umstände aus ihrem Zusammenhang gelöst und selbständig. Ein hinzukommender Reiz (Entzündung) regt sie zur geschwulstmäßigen Wucherung an und erzeugt hier eine endometrioide Drüsenwucherung, an anderer Stelle ein Karzinom.

Dieser Entstehungsmodus dürfte für eine große Zahl von solchen Fällen, in denen Karzinom und Endometriose nebeneinander bestehen, zutreffen. —

Die Lehre von der lymphogenen Metastasierung der Uterusschleimhaut, die Halban für die Aetiologie der Endometriose aufstellte, hat, wie bereits erwähnt, zu wenig Beweise dafür und zu viele Beweise gegen sich, um neben der seroepithelialen und der Sampsonschen Theorie ihre gleichwertige Bedeutung zu erlangen. Sie könnte das gleichzeitige Zustandekommen eines primären Karzinoms nicht erklären, sondern nur eine Ergänzung zu der vom Karzinom schon hinreichend bewiesenen Metastasierung auf dem Lymphweg in der Richtung, daß die Endometriose in genannten Fällen dieselbe Art der Ausbreitung wählen kann, — liefern.

Zusammenfassend darf nach dem bisher Erörterten soviel gesagt werden: Die beim Studium der Genese des Karzinoms und der Endometriose in so zahlreichen Fällen angetroffenen Analogien zusammen mit der zu beobachtenden Häufigkeit ihrer Kombination (nach Parfenoffs Statistik 31,4%) ihrer gemeinsamen Abhängigkeit vom Lebensalter, Zahl der Schwangerschaften und von der Ovarialfunktion berechtigt unbedingt dazu, die in den bisher beobachteten Fällen einer Kombination von Ca. und Endometriose aufgeworfene Frage: handelt es sich hier um Kausalzusammenhang oder nicht? zu bejahen. Es begegnen uns immer wieder dieselben Vorgänge:

1. das Erhaltenbleiben embryonalen Gewebes, das normalerweise eine Rückbildung erfährt, — oder eine Versprengung desselben;
2. eine durch langdauernde Schädlichkeiten bewirkte Umwandlung von jungen, undifferenziert gebliebenen Zellen oder embryonalen Zellen in Geschwulstzellen;
3. postembryonale Lösung aus dem Zusammenhang und Selbständigwerden von Zellen bzw. Zellkomplexen.

Diese Vorgänge dürften nach dem Gesagten als die eigentliche Ursache für das gemeinsame Zustandekommen von Ca. und Endometriose gelten.

Hinzu kommen nun auslösende Faktoren (Reize), die das geschwulstmäßige Wachstum in Gang bringen bzw. unterhalten: Entzündung (bes. chron.), krankhafte Hyperregeneration, verringerte Widerstandsfähigkeit einzelner Gewebsteile (Myometrium-Bindegewebe), dysplastische Faktoren, hormonale Reize (Ovarien), — kurz, langandauernde Einwirkungen der verschiedensten Art (meist Schädlichkeiten). Unter ihnen spielt die Hauptrolle die Entzündung.

Das ist nach dem heutigen Standpunkt der Kernpunkt der Geschwulstentstehung überhaupt. Daß noch allgemeine Ursachen, wie Disposition und Erblichkeit, eine Rolle dabei spielen, wurde wiederholt erwähnt. —

Ob außer der genannten gemeinsamen Entstehungsmöglichkeit in einzelnen Fällen echte karzinomatöse Degeneration von vorher absolut benignen Endometriumwucherungen möglich ist, soll unentschieden bleiben. Die meisten älteren Autoren nahmen sie an. R. Meyer betonte hingegen, daß die Grenzüberschreitung durch epitheliale Wucherung, — auch völlige Isolation der Epithelien, kein Ca. zur Folge habe, sondern daß Ca. und Endometriose nebeneinander in chron. entzündlichen Organen vorkämen.

Borst hält die maligne Degeneration vorher gutartiger fertiggebildeter Geschwülste ebenfalls für ausgeschlossen, sondern vertritt den Standpunkt, daß die betreffende Geschwulst von vornherein die Qualität der Bösartigkeit in sich trug. Unter Wegfall gewisser Hemmungen wächst sie dann plötzlich destruktiv. Als Ursache für den Wegfall dieser Hemmungen führte er chronische Entzündungen und Traumen an.

Damit kommen wir zu der letzten, noch zu beantwortenden Frage: warum entsteht unter der Wirkung vollkommen gleichartiger Ursachen aus den betroffenen Gewebsbezirken einmal eine Endometriose, das andere Mal ein Karzinom? — Hier müssen wir unbedingt annehmen, daß die zum Karzinom entartenden Ursprungszellen durch uns unbekannte Momente von vornherein, noch ehe der auslösende Faktor zu wirken begann, bösartigen Charakter enthielten,

entweder in dem von Borst gedeuteten Sinn, daß bis zum Wirksamwerden des Reizfaktors gewisse Hemmungen gegenüber dem bösartigen Wachstum bestanden, die der Reizfaktor beseitigt, —

oder in dem von Hansemann angenommenen Sinne, daß eine Anaplasie der Ausgangszellen, Vereinfachung ihres Baues durch Verlust an Differenzierungsvermögen, vorlag. Die anaplastischen Zellen antworten dann auf Reize mit der Entwicklung bösartiger Geschwülste, während normale Zellen nur zur Bildung von Hyperplasien im weitesten Sinne (Endometriosen) führen.

Die Kombination Karzinom-Endometriose wurde an der hiesigen Klinik an drei Fällen beobachtet.

Im ersten Falle handelt es sich um eine 47jährige Nullipara, Ehefrau, kein Partus, keine Fehlgeburt, bisher immer regelmäßig menstruiert, alle 4 Wochen, mittelstark, von 3—4tägiger Dauer.

Seit ca. 8 Tagen täglich ziemlich starke Blutung ohne sonderliche Schmerzen. In den letzten Monaten hatte sie starken gelblichen Fluor und geringe Gewichtsabnahme zu verzeichnen. Der sie behandelnde Arzt hatte Verdacht auf Karzinom der Portio und wies deshalb Patientin in die Klinik ein.

Untersuchungsbefund: Portio für eine Nullipara auffallend plump, aber glatt. Der Cervicakanal klafft für einen Bleistift. Das Gewebe der Portio ist nicht brüchig, an der hinteren Lippe befindet sich eine Ulceration. Eine Probeabschabung ergab ein Plattenepithelcarcinom.

Adnexe o. B. — Am 21. I. 30. wurde Patientin operiert. Schnittführung nach Pfannenstiel. Methode: erweiterte Totalexstirpation nach Wertheim unter Freipräparieren und Abschieben der Ureteren. Viel parametranes Gewebe, sowie eine große Scheidenmanschette werden abgesetzt. Superitoneale Douglas-Scheidendrainage mit Jodoformgaze, Verschluß der Scheide bis auf die zentrale Drainageöffnung, — Versorgung der Stümpfe, Peritonealisierung des Wundbetts. Beim Herunterziehen des Sigmoids bemerkt man am Uebergang des Sigmoids in das Rektum eine ringförmig verlaufende, stenosierende Einziehung, in deren Bereich, ein ca. haselnußgroßer, breiter Tumor durchzutagsten ist. Resektion von ca. 8 cm Dickdarm, Vereinigung der Enden, End zu End, — Einlegen eines Darmrohres bis ca. 5 cm oberhalb der Anastomose, etagenweiser Verschluß der Bauchhöhle.

Entfernt wurden: Uterus mit Adnexen, sowie 8 cm Dickdarm. —

Der weitere Verlauf war günstig. Patientin zeigte keine Temperatur-Steigerung und gutes Allgemeinbefinden. 21 Tage nach der Operation durfte sie zum erstenmale aufstehen und zeigte innerhalb 5 Tagen eine Gewichtszunahme von 1 kg. 26 Tage nach der Operation Entlassung aus der Klinik. —

Der makroskopische Befund des gewonnenen Präparates war folgender: großbirngroßer Uterus mit einem Zwei-Mark-Stück großen Ulcus in der Hinterwand der Portio. Haselnußgroßes subseröses Myom in der Gegend der linken Tubenecke. Beide Ovarien klein, atrophisch. Im rechten Ovar eine haselnußgroße folikuläre Cyste. Schleimhaut des Corpus niedrig. Zweitens eine zwei querfingerbreit resezierte Manschette des Sigmoids, — auf der Oberfläche ein strahlenförmig eingezogenes Ulcus mit dunkelrotem Grund. Die Schleimhaut des Darms in Nähe des Uclus normal. Es wölbt sich an dieser Stelle ein haselnußgroßer, zarter Tunor vor.

Mikroskopisch ergab sich der Befund eines Plattenepithel-Karzinoms mittlerer Reife d. Portio, — niedrige, atropische Uterus-Schleimhaut, — Adenomyosis des Darms. —

Im zweiten Falle handelt es sich um eine 31jährige Ehefrau, seit 5 Jahren verheiratet, steril.

Klinische Diagnose: Sterilität, Retroflexio uteri, Dysmenorrhoe.

Wegen der Kinderlosigkeit der Patientin wurde auf dringenden Wunsch eine Operation ausgeführt. Diese ergab, wie sich weiter unten ergibt, den überraschenden Befund eines kleinen, haselnußgroßen Adenocarcinoms im linken Ovarium, während im rechten Ovarium sich echte Teercystem befinden. Selbstverständlich konnte die Diagnose: beginnendes Carcinom, erst später histologisch gestellt werden.

Am 24. III. 1930 Operation:

1. Abrasio
2. Pfannenstiel. Es fand sich ein kleiner, beweglicher Uterus.

Das linke Ovar taubeneigroß, — an einer Stelle brechen Papillen durch die Ovarialoberfläche, z. T. ist es cystisch, z. T. papillär-markig. Abtragung der linken Adnexe. Rechtes Ovar kleincystisch, vergrößert, enthält zwei kirschgroße Teercysten. Resektion der Teercysten. Vernähung der Ovarien, Peritonealisierung des Stumpfes links.

Entfernt wurden: linke Tube, linkes Ovar ganz, recht zu ein Drittel.

Weiterer Verlauf gut. 13 Tage nach der Operation Entlassung aus der Klinik. Nach 6 Monaten Gewichtszunahme.

Mikroskopischer Befund: In dem excidierten Stück Ovar einige Folliekl.

2. taubeneigroße Ovar mit einer haselnußgroßen Cyste. An einer Stelle der Wand ist ein kleiner, gelblicher, blumenkohlartiger Tumor gewachsen.

Mikroskopisch: papilläres Ovarial-Karzinom.

2. echte Teercyste.

3. Fall: 37jährige, verheiratete Mehrgebärende. Zwei normale Geburten, keine Fehlgeburten. Menstruation immer regelmäßig, alle 4 Wochen, mittelstark, von 2—3tägiger Dauer. Letzte Menstruation am 26.—28. III. 1930, 8 Tage nach der vorletzten Periode (Ende Februar), geringe Blutungen. Patientin suchte sofort ärztliche Hilfe auf. Am 1. IV. 1930 zwecks Probeexcision dem hiesigen Ambulatorium überwiesen.

Untersuchungsbefund: Portio sehr leicht blutend, eine höckrige, unebene, sehr verdächtig aussehende Fläche darstellend.

Uterus derb, mittelgroß, anteflektiert, wenig beweglich, nicht druckschmerzhaft.

Im Douglas zeitweise eine kleine, derbe Resistenz fühlbar.

Die Probe-Excision ergab den Befund eines Portio-Carcinons.

Am 16. IV. Operation: Totalexstirpation nach Wertheim.

Pfannstiel. Rechts apfelgroße Teercyste, platzt während der Operation. Links zwei haselnußgroße Teercysten. Im Douglas eine leichte Verdickung vor dem Rectum. —

Typische Totalexstirpation nach Wertheim (Umsäumen der Scheide, — Drainage). Darüber Peritoneal-Verschluß. Deckung mit der Sigmoidschlinge. —

Patientin hat den Eingriff gut überstanden. Am 22. IV. Entfernung der Klammern. Pfannstiel p. prim. geheilt. Am 2. V. erstes Aufstehen. Am 10. V. Entlassung aus der Klinik.

Makroskopischer Befund: hühnereigroßer Uterus mit beiden Ovarien und Tuben erstirpiert. Im linken Ovar eine kastaniengroße, mit bräunlichem Inhalt gefüllte Cyste. Das rechte Ovar zeigt ein frisches Corpus luteum.

An der Portio zahlreiche bucklige Erhebungen. Echte Teercyste im 1. Ovar.

Mikroskopisch: Das aus der Portio excidierte Stück ist mit mehrschichtigem Plattenepithel bekleidet. An einer Stelle befindet sich subepitheliales Blutextravasat. An einer Stelle schiebt sich das geschichtete Plattenepithel unter das Cylinderepithel. Das Cylinderepithel ist niedrig, atrophisch. An einigen Stellen fehlt es ganz. In Richtung des Cervicalkanals gegen den Muttermund zu kleidet ein hohes, mehrzeiliges Cylinderepithel die Drüsen aus. Zahlreiche Drüsenräume liegen hier eng beieinander. Die Kerne des Schleimepithels der Cervixdrüsen sind zum großen Teil mehrschichtig und erreichen im Gegensatz zum normalen Cervix-Epithel die innere freie Oberfläche.

Nach dem histologischen Befund handelt es sich demnach um ein Carcinoma adenomatosum cervicis.

Literaturangabe

1. Heim, Conrad: Beitrag zur Frage der heterotopen endometrioiden Wucherungen. Zentralblatt für Gyn. 49. Jahrgang, Vol. 31
2. Pick, L.: Adenomyome d. Uterus. Virch. Archiv. für path. Anat. und Physiol. Vol. 156 — Ref. Zentralblatt für allgemeine Path., Jahrgang 1899, Vol. 11, Pg. 678.
3. Meyer, Robert: Adenomyome des Uterus. Virchows Archiv, Vol. 172, Ref. Zentralblatt für allgemeine Path., Jahrgang 1903, Vol. 14, Pg. 633
4. Cullen, Thomas: Adenomyome des Uterus
   Ebenda, Jahrgang 1903, Vol. 15, Pag. 80
5. Meyer Robert: Ueber heterotope Epithelwucherungen und Karzinom
   Ebenda, Jahrgang 1906, Vol. 17, Pag. 868
6. Meyer Robert: Zur Frage der Urnierengenese von Adenomyomen. Zentralblatt für Gyn. 1923, Ref. Ebenda, Vol. 34, Pag. 380
7. Bungart: Zur Frage der endometrioiden Epithelheterotopien und besonders der Entstehung der sogenannten „extraperitorialen" Wucherungen dieser Art. Archiv für kleine Chirurgie 1926, Ref.: Ebenda Vol. 38, Pag. 19
8. De Josselin de Jong, de Snoo: Ueber die Endometriosen des weiblichen Genitalapparates. Virch. Archiv Vol. 257, Ref. Ebenda, Vol. 40, Pag. 9
9. Lahm, W.: Durchwanderungsmöglichkeit von Uterusschleimhaut durch die Tuben. Ebenda, Jahrgang 1925, Vol. 36, Pag. 49
10. Terasaki: Beitrag zur Kenntnis der Endometriosen
    Ebenda. Vol. 45, Pag. 187
11. Pick, L.: Die Adenomyose der Leistengegend und des hinteren Scheidengewölbes. Ebenda Vol. 57, Pag. 461
12. Neumann: Ueber einen Fall von Adenomyom des Uterus und der Tuben mit gleichzeitiger Anwesenheit von Urnierenkeimen im Eierstock
    Ebenda, Vol. 58, Pag. 594
13. Landau und Pick: Ueber mesonephr. Adenomyome des Cervix uteri. Ebenda Vol. 64, Pag. 98
14. Westmann, St.: Beitrag zur Klinik und Pathologie der Adenomyome und der Adenomyometrit.
    Ebenda, Vol. 116, Pag. 333
15. Schiller, W.: Ueber regressive Metamorphose bei Adenomyom. Ebenda, Vol. 122, Pag. 429
16. v. Oettingen und H. Linden: Ueber die heterotopen Epithelwucherungen vom Bau der Uterusschleimhaut im Ovar und ihre Beziehung zu den Teer- und Schokoladencysten. Ebenda, Vol. 122, Pag. 718

17. Stübler und Haeuber: Die heterotope endometrioide Epithelwucherung im weiblichen Genitalapparat, insbesondere im Ovar. Ebenda, Vol. 124, Pag. 305

18. Halban: Hysteroadenosis metastacia. Ebenda, Vol. 124, Pag. 457

19. Kitai: Ueber Adenomyohyperplasie uteri ext. und Teercysten des Ovars. Ebenda, Vol. 126, Pg. 496

20. Cordua, Rud. Zur Frage der epitheltragenden Hämatome, sowie der endometrioiden Bildungen im Ovar. Ebenda, Vol. 128, Pag. 617

21. Frankl, O.: Salpingitis itstmica nodosa und Adenomyosis tubae. Ebenda, Vol. 135, Pag. 556

22. Baltzer, Hans: Ueber das Adenomyom del Uterus. Ebenda, Vol. 138, Pag. 278

23. Füth, H.: Beitrag zur Kasuistik der Adenomyome des Uterus. Zentralblatt für Gynäkologie. Jahrgang 27, Pag. 626

24. Meyer, Robert: Ueber den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenomyome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis sarvomatosa. Ebenda, Jahrgang 43, Pag. 745

25. Meyer, Robert: Zur Frage der Urniengenese von Adenomyomen. Ebenda, Jahrgang 47, Pag. 577

26. Meyer R. und Kitai: Bemerkungen über endometrane Adenomyosis uteri in anatom. Beziehung und insbesondere über die histolyt. Wirkung der heterotopen Zellenwucherung. Ebenda, Jahrgang 48, Pag. 2449

27. Frank, O.: Adenomyosis uteri. Americ. Journal of obst ard gyn. vol. X 680—684, Ref. Ebenda, Jahrgang 51, Heft 42, Pag. 2700

28. Heim, K.: Auspflanzungsversuche mit menschlicher Uterusschleimhaut, gleichzeitig Beitrag zur Frage nach der Aetiologie der endometrioiden Wucherungen. Ebenda, Jahrgang 51, Pag. 2435

29. Heim, K.: Beitrag zur Frage der Verschleppungsmöglichkeit und Wachstumsfähigkeit menschlicher Uterusschleimhaut. Ebenda, Jahrgang 51, Pag. 1818

30. Caffier, P.: Ueber Endometriumexplantation. Ebenda, Jahrgang 52, Pag. 63

31. Parfenoff: Zur Frage über endometrioide Heterotopien der Tuben. Ebenda, Jahrgang 54, Heft 15

32. Lahm, W.: Zur Adenomyosis des weiblichen Genitalapparates. Zeitschrift für Gebh. und Gyn. Vol. 85, Pag. 292

33. Isbruch, Frdr.: Teer- und Schokoladencysten des Ovars. Ebenda, Vol. 94, Pag. 710

34. Borowski, P.: Ueber maligne Adenomyome des Uterus. Ebenda, Vol. 95, Pag. 311

35. Schulz, H.: Zur Frage der endometrioiden Wucherungen in funktioneller, morpholog. und entwicklungsgeschichtlicher Hinsicht. Ebenda, Vol. 96, Pag. 296

36. Iwanoff: Drüsiges, cystenhaltiges Uterusfibramyom, kompliziert durch Sarkom und Karzinom. Monatsschrift für Gebh. und Gynäkol. Vol. J., Pag. 295

37. Bruner, Charl.: Ueber das gleichzeitige Vorkommen von Tuben-Adenom., Teer-Cysten des Ovars und Endometr. des Wurmfortsatzes. Ebenda, Vol. 85, Pag. 31.

38. Moench: Zur Pathol. des Karzinoms. Zeitschrift für Gebh. und Gynäkol. Vol. 80, Pag. 1

39. Jaffé: Beitrag zur Frage der mal. Entartung gutart. epithelialer Geschwülste. Frankf. Zeitschrift für Path. Vol. 21, Pag. 26

40. Knapp: Untersuchungen z. Frage der krebsigen Entartung adenomatöser Geschwülste der Brustdrüsen. Arbeiten auf dem Gebiet der Pathol., Anatomie und Bakteriologie, Jahrgang 1914

41. Rolly: Ueber einen Fall von Adenomyoma uteri mit Uebergang in Karzinom und Metastasenbildung. Archiv für Anatomie. Vol. 150, Pag. 555

42. Vogt: Ueber die Verschleppung von Geschwulstmaterial aus der Uteruskörperhöhle durch die Tuben. Ebenda, Vol. 69, Pag. 202.

43. Lexer: Allg. Chirurgie, Vol. 2 Abt. Aetiol. d. Geschwülste.

44. Halban-Seitz: Path. Anatomie der Frauenkrankheiten. Vol. 4.

Lebenslauf

Als Sohn des Kaufmanns Paul Bräuner am 8. Februar 1903 in Osnabrück geboren, besuchte ich 5 Jahre die Volkschule, dann die Oberrealschule in Leipzig, wo ich im Februar 1923 die Reifeprüfung bestand. Vom Sommer-Semester 1923 bis Ende des Winter-Semesters 1928/29 oblag ich dem Studium der Medizin an den Universitäten Leipzig, Wien, München.

Das Staatsexamen legte ich an der Universität München im April 1929 ab.

Nach Ablauf des praktischen Jahres und Erlangung der ärztlichen Approbation am 19. April 1930 in München war ich teils als Assistenz-Arzt, teils als Praxis-Vertreter tätig. Seit 1. Juli 1931 bin ich als Hilfsarzt an der staatlichen Landes-Heil- und Pflegeanstalt Hubertusburg angestellt.